

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2008; 12 (2):41–82.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancia (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Bartha Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Fővárosi Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum
1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

Tel.: (06 1) 464-8600/1107 Fax: (06 1) 210-6549

Mobil: (+36) 30 992-8538

E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Szerkesztő: Vincze Judit, rajz: Ángyán Gergő

Borítótér: Gál Tibor

Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.

1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709

Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (2):41–82.

The Mendelian Mystery of Autosomal-Dominant Hypertension with Brachydactyly: Do short fingers cause hypertension? <i>Friedrich C. Luft</i>	43
--	----

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

ELÉRTÜK-E A CÉLT? Az ONTARGET vizsgálat jelentőségéről Are we on target? The importance of ONTARGET study <i>Farsang Csaba</i>	47
--	----

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

A húgysavszint jelentősége hypertóniabetegségben The importance of serum uric acid levels in hypertension <i>Kékes Ede, Kiss István</i>	52
A testösszetétel meghatározására alkalmas módszerek összehasonlítása vesetranszplantált betegeken Comparison of different modalities for measuring body composition in kidney transplant recipients <i>Dolgos Szilveszter, Hartmann Anders, Bollerslev Jens, Pfeffer Per, Jenssen Trond</i> <i>Vörös Péter és Rosivall László</i>	57

PhD TÉZIS / PhD THESIS

Az IgA-nephropathia hazai jellemzői és a progresszióját meghatározó tényezők vizsgálata – adatbáziskezelő rendszer segítségével The national characteristics of IgA nephropathy and investigation of risk factors determining progression – using a database system <i>Vas Tibor</i>	65
--	----

TÁRSASÁGI HÍREK 72

The Mendelian Mystery of Autosomal-Dominant Hypertension with Brachydactyly: Do short fingers cause hypertension?

Friedrich C. Luft

Medical Faculty of the Charité, Franz-Volhard Clinic, HELIOS Klinikum-Berlin,
Experimental and Clinical Research Center, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (2)43:46.

SUMMARY Autosomal-dominant hypertension with brachydactyly is a syndrome of severe high blood pressure with short fingers; the two traits co-segregate 100%. Bilginturan first introduced this condition in 1973. We have worked on cloning the gene(s) for the disease since 1994. The locus is on chromosome 12p, close to the centromere. Our search shows that the hypertension is not salt-sensitive, but rather involves a basic defect in baroreflex blood pressure regulation. A chromosomal rearrangement on 12p is present in the five families we have identified to date. We have reason to believe that the gene(s) responsible does not code for protein, but instead for a regulatory element, for instance a micro RNA. We envision several novel strategies to elucidate the condition. Our findings could be of great relevance to hypertension in the general population.

Key words: autosomal dominant hypertension, hereditary brachydactyly

Correspondence:

Friedrich C. Luft
ECRC, Haus 84
Robert-Rössle Str. 10
13125 Berlin, Germany
Tel: +49 30 9406 4249
Fax: +49 30 9406 4220
email: luft@charite.de

My new duties as chief of nephrology/hypertension in Berlin-Buch that I assumed in 1993 brought with them clear obligations for an active clinical research program directed to elucidating genetic causes of cardiovascular disease. My contact with the field of genetics was confined to twin genetics that I had learned at Indiana University earlier. I had the good sense to recruit people more knowledgeable than I and the newly founded Max Delbrück Center for Molecular Medicine was an indispensable partner. Thomas Wienker, a real human geneticist, brought to my attention an article by Nihat Bilginturan and colleagues published 20 years earlier.⁽¹⁾ They described a large kindred living on the Black Sea coast of northeastern Turkey with

severe hypertension and short fingers, termed brachydactyly (OMIM 112410). Could we do anything with this information? Around that time, Lifton et al were uncovering important genes by performing linkage analysis in informative families and thereafter using positional cloning. Their exciting work was uncovering new mechanisms causing hypertension.⁽²⁾

One of my new faculty members, Herbert Schuster, had been trained in medical genetics. He had brought to Berlin a medical student from Munich, Hakan Toka, who spoke fluent Turkish and who had relatives there. Could we locate Bilginturan and work on this problem? Hakan Toka worked wonders. In short order, Schuster, Wienker, Toka, his brother

Okan Toka, and I were in Ankara, where we met with Bilginturan and traveled together with him to Trabzon on the Black Sea coast. The family received us graciously and within several days, we had not only confirmed Bilginturan's findings of absolute concordance of the two phenotypes, hypertension and brachydactyly, but also were able to gather blood samples for genomic DNA (*Fig. 1*). We were left with two immediate mysteries to answer: "How does the hypertension work? And, where does the responsible gene lie?"

For the first question, we needed a clinical research center (CRC) capable of balance studies and imaging techniques. We invited family members to come to Berlin-Buch, an

invitation they graciously accepted. Our studies showed that the hypertension was not "salt-sensitive", in contrast to all other Mendelian hypertension forms then known or published since.(3) Renal mechanisms did not appear to be responsible, although the pressure-natriuresis relationship was right-shifted. For the linkage analysis, we elected to strike off on our own. Here, Applied Biosystems Inc that had recently developed fluorescent microsatellite markers graciously assisted us. Sylvia Bähring and Herbert Schuster took charge of this endeavor and we were able to link the phenotypes to an area on the short arm of chromosome 12 (12p).(4) The findings immediately brought new questions: "What treatments work effectively?" And, what is the genetic mechanism?" This adventure had taken a little over a year and we were highly optimistic that a genetic mechanism would soon be found.

To answer the first question, Okan Toka, Hakan Toka's younger brother

and also a medical student, accepted a difficult challenge. He would perform a study in the village where most of the family members lived. We designed a randomized, double-blind, cross-over trial of six different medication classes using 24-hour ambulatory blood pressure determinations. We were aware that other forms of Mendelian hypertension featured specific blood pressure lowering with certain drugs, but not with others. Okan served as primary care physician and clinical investigator on the Black Sea coast for over a year. Similar to essential hypertension, all six drug classes lowered blood pressure to a similar degree.(5) The answer was significant but not specific.

Meanwhile, we sought to narrow down the gene locus on chromosome 12p. Sylvia came upon a publication from Japanese investigators describing a deletion syndrome that involved a portion of our linkage interval; the affected child had brachydactyly. The investigators

graciously provided us with DNA that allowed Sylvia to map the deletion precisely.(6) We concluded our genetic mechanism must lie within the overlap. This endeavor decreased the size of our interval in half. We also identified other families and were helped generously by colleagues.(7) Currently, we know of five families across the world with this syndrome; none of the others are of Turkish origin and they are not related. Sylvia Bähring was contacted by Veronique Lefebvre who was working in the United States on SOX-5, a gene that was within our linkage interval in mice. She had found that this gene codes for a transcription factor regulating collagen I deposition during development. Expression was high in various places including bones involved in hand development. Sylvia had sequenced this gene earlier and found no mutations. However, Veronique had identified a much larger splice variant (L-SOX5) in the mouse. Sylvia embarked on the difficult task of sequencing this entire

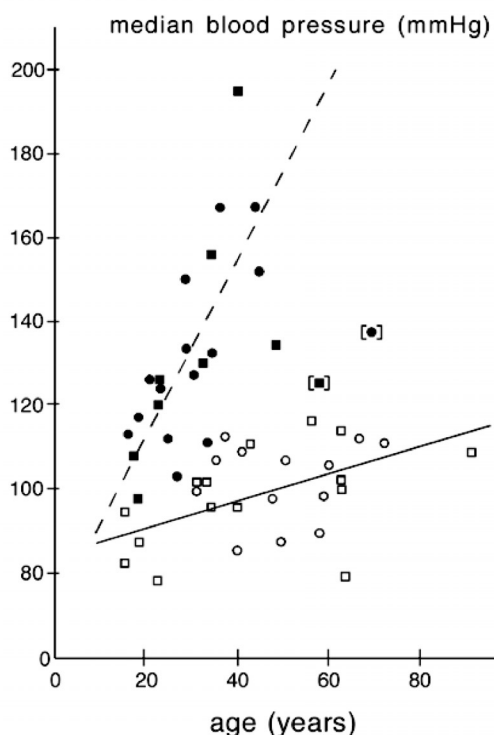


Fig. 1. Left is shown the relationship between age and median blood pressure (not systolic) in nonaffected (open circles women, open squares men) and affected (closed circles women, closed squares men) subjects. Note the sharp increase in blood pressure with age in affected persons. Further, life expectancy of affected persons is about age 50 years with two exceptions (in brackets), who were under treatment. **Right** is an example of type E brachydactyly with cone-shaped epiphyses directed anteriorly in a five year-old affected subject.

gene in humans based on the mouse cDNA. Discovery of every single nucleotide polymorphism allowed for linkage disequilibrium mapping. Sylvia was able to determine that L-SOX5 lay immediately outside of our linkage interval, a disappointment to us all.

Our clinical attention was drawn to possible central mechanisms causing the hypertension related to neurovascular contact at the rostral ventrolateral medulla.(8) This finding led to another CRC investigation of baroreceptor reflex function in the family. We found that a major defect in baroreceptor reflex blood pressure buffering was present, similar to that observed in patients with primary autonomic failure.(9) The baroreceptor reflex finding was compelling but served only to deepen the mystery. The neurovascular contact could be eliminated operatively. However, I believe a molecular understanding is necessary before taking such a step.

With interphase fluorescence in-situ hybridization (FISH), Sylvia and Anita Rauch were able to show that a chromosomal rearrangement had occurred at the 12p locus. This finding raised the order of complexity substantially.(10) We performed additional CRC studies in Berlin, testing all candidate genes within the rearrangement. Again, the mechanisms remained elusive. Next, Martin Kann performed a 26 bacterial artificial chromosome (BAC) array to

define the rearrangement further.(11) We found that each family with the syndrome harbored its own rearrangement. They were all different, although a common pattern was apparent. No known genes lie within this interval; however, three expressed sequence tags (EST) map to it. Elucidating these ESTs with "3' and 5' rapid amplification of cDNA ends polymerase chain reactions" (RACE-PCR) has led to a 22-exon structure without open reading frames or Kozak sequences. This finding raises the possibility that the gene(s) involved do not code for protein. Indeed, the structures we have produced raise the hypothesis that we are dealing with a regulatory form of RNA called micro or miRNA.

Our story is not yet ready for "prime-time". The rearrangement must be verified with other techniques such as fiber FISH or chromosome orientation FISH, since our attempts at defining break points with Southern blotting have been unsuccessful. We are aware that newer technical developments including cytoband capture, enrichment, and subsequent next generation sequencing techniques may help us further. The project that we thought would require a year or two has taken >14 years thus far. However, we are not discouraged. Each of us has been personally enriched by this mystery. The affected patients are all under effective treatment and no adverse

cardiovascular events have as yet occurred. We continue to believe that elucidation of this syndrome will be of relevance to essential hypertension. A linkage analysis in Chinese patients with essential hypertension but without short fingers supports this view.(12) Should we really be dealing with miRNA, a most exciting possibility, its targets would have to be defined. Finally, we have become students of brachydactyly; there are many kinds. Our patients have type E brachydactyly that features cone-shaped epiphyses (*Fig. 1*). Most persons with brachydactyly do not have hypertension. We are also studying a condition featuring type E brachydactyly without hypertension that involves chromosome 12p, albeit not at the same locus (unpublished observations). Thus, short fingers do not cause hypertension!

ACKNOWLEDGMENT

The Deutsche Forschungsgemeinschaft has generously provided grants-in-aid. We are grateful to Astra-Zeneca Inc for their support in providing medication for affected persons and to Applied Biosystems Inc for their support with the linkage analysis. The author has nothing further to disclose and no relationships to the two companies.

References

1. Bilginturan N, Zileli S, Karacadag S, Pinar T. Hereditary brachydactyly associated with hypertension. *J Med Genet.* 1973;10:253-259.
2. Lifton RP. Genetic dissection of human blood pressure variation: common pathways from rare phenotypes. *Harvey Lect.* 2004-2005;100:71-101.
3. Schuster H, Wienker TF, Toka HR, Bähring S, Jeschke E, Toka O, Busjahn A, Hempel A, Tahlhammer C, Oelkers W, Kunze J, Bilginturan N, Haller H, Luft FC. Autosomal dominant hypertension and brachydactyly in a Turkish kindred resembles essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28:1085-1092.
4. Schuster H, Wienker TE, Bähring S, Bilginturan N, Toka HR, Neitzel H, Jeschke E, Toka O, Gilbert D, Lowe A, Ott J, Haller H, Luft FC. Severe autosomal dominant hypertension and brachydactyly in a unique Turkish kindred maps to human chromosome 12. *Nat Genet.* 1996;13:98-100.
5. Schuster H, Toka O, Toka HR, Busjahn A, Oztekin O, Wienker TF, Bilginturan N, Bähring S, Skrabal F, Haller H, Luft FC. A cross-over medication trial for patients with autosomal-dominant hypertension with brachydactyly. *Kidney Int.* 1998;53:167-172.
6. Bähring S, Nagai T, Toka HR, Nitz I, Toka O, Aydin A, Muhl A, Wienker TF, Schuster H, Luft FC. Deletion at 12p in a Japanese child with brachydactyly overlaps the assigned locus of brachydactyly with hypertension in a Turkish family. *Am J Hum Genet.* 1997;60:732-735.
7. Toka HR, Bähring S, Chitayat D, Melby JC, Whitehead R, Jeschke E, Wienker TF, Toka O, Schuster H, Luft FC. Families with autosomal dominant brachydactyly type E, short stature, and severe hypertension. *Ann Intern Med.* 1998;129:204-208.

8. Naraghi R, Schuster H, Toka HR, Bähring S, Toka O, Oztekin O, Bilginturan N, Knoblauch H, Wienker TF, Busjahn A, Haller H, Fahlbusch R, Luft FC. Neurovascular compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Stroke*. 1997;28:1749-1754.
 9. Jordan J, Toka HR, Heusser K, Toka O, Shannon JR, Tank J, Diedrich A, Stabroth C, Stoffels M, Naraghi R, Oelkers W, Schuster H, Schobel HP, Haller H, Luft FC. Severely impaired baroreflex-buffering in patients with monogenic hypertension and neurovascular contact. *Circulation*. 2000;102:2611-2618.
 10. Bähring S, Rauch A, Toka O, Schroeder C, Hesse C, Siedler H, Fesus G, Haefeli WE, Busjahn A, Aydin A, Neuenfeld Y, Muhl A, Toka HR, Gollasch M, Jordan J, Luft FC. Autosomal-dominant hypertension with type E brachydactyly is caused by rearrangement on the short arm of chromosome 12. *Hypertension*. 2004;43:471-476.
 11. Bähring S, Kann M, Neuenfeld Y, Gong M, Chitayat D, Toka HR, Toka O, Plessis G, Maass P, Rauch A, Aydin A, Luft FC. Inversion region for hypertension and brachydactyly on chromosome 12p features multiple splicing and noncoding RNA. *Hypertension*. 2008;51:426-31.
 12. Gong M, Zhang H, Schulz H, Lee YA, Sun K, Bähring S, Luft FC, Nurnberg P, Reis A, Rohde K, Ganten D, Hui R, Hubner N. Genome-wide linkage reveals a locus for human essential (primary) hypertension on chromosome 12p. *Hum Mol Genet*. 2003;12:1273-1277.
-

ELÉRTÜK-E A CÉLT?

Az ONTARGET vizsgálat jelentőségéről

Are we on target? The importance of ONTARGET study

Farsang Csaba

Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Kardiometabolikus Centrum

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (2):47–51.

ÖSSZEFOGLALÁS Szerző áttekinti a hypertóniás betegek kezelésében az elmúlt években bekövetkezett jelentős javulást előidéző tényezőket: a nagy klinikai vizsgálatokat és a terápiás irányelvek széles körben való elterjesztését, valamint a lakosság körében folytatott ismeretterjesztő munkát. Az antihypertensív szerekkel kapcsolatos tudásunkat jelentősen bővítették az ONTARGET vizsgálat eredményei. A kettős-vak, randomizált vizsgálatba bevont nagy cardiovascularis (CV) kockázatú betegeket (csak 60%-uk volt hypertóniás) vagy az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) telmisartannal, vagy az ACE-gátló ramiprilrel, vagy e két szer kombinációjával kezelték átlag 56 hónapon keresztül. A vizsgálat azt mutatta, hogy a CV „kemény” és köztes végpontok gyakorisága tekintetében a telmisartan kezelés nem volt rosszabb (non-inferiority vizsgálat), de jobb sem (superiority analízis), mint a ramipril, de a mellékhatások gyakorisága és következképpen a betegek tolerabilitása a telmisartan-kezeléskor jobb volt, mint a ramipril-terápia alkalmazásakor. A kombinált, telmisartan + ramipril kezelés nem mutatott előnyt a ramiprilhez képest, de több hátránya volt (vesekárosodás jelentkezése).

Az ONTARGET vizsgálat eredményeiből levonható fontos következtetés, hogy az ACE-gátló és az ARB kezelés egyenértékűen alkalmazható a nagy CV kockázatú betegek kezelésében, s hogy e két szer együttadása nem jár előnyökkel, sőt hátrányai miatt nem javasolt.

Kulcsszavak: telmisartan, ramipril, kombináció, cardiovascularis rizikó

SUMMARY Author summarizes the important development revealed during the last years in the management of hypertensive patients: results of large clinical trials and guidelines distributed among physicians and improvement in public awareness. Our knowledge concerning antihypertensive drugs have been greatly improved by the results of ONTARGET trial. Patients with high cardiovascular (CV) risk (60% had hypertension) were involved in this double-blind, randomized trial and treated by angiotensin receptor blocker (ARB), telmisartan, or by ACE-inhibitor, ramipril, for 56 months (median). This investigation showed that as far as the incidence of “hard” and intermediate CV endpoints are concerned, telmisartan was not inferior to ramipril (non-inferiority trial), it was not superior (superiority testing) either, but telmisartan had significantly less side effects, therefore a better tolerability, than ramipril. The combination of ramipril with telmisartan showed no advantage as compared to ramipril, but had more side effects (renal impairment).

Important conclusions from the ONTARGET trial are that both, ACE-inhibitor or ARB can be used for the treatment of patients with high CV risk, and as the combination of the two has no advantage over ACE inhibitor, it should not be used.

Key words: telmisartan, ramipril, combination, cardiovascular risk

Levelezési cím:

Prof. Dr. Farsang Csaba
Főv. Szt. Imre Kórház,
Belgyógyászati Szakmák Mátix Szervezete
Kardiometabolikus Centrum
1115 Budapest, Tétényi út 23-26.
E-mail: hunghyp@t-online.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Az ONTARGET vizsgálat struktúrája

Az ONTARGET vizsgálat eredményei

Következtetések

Az ONTARGET vizsgálat jelentősége

BEVEZETÉS

Az utóbbi évtizedben jelentős fejlődés mutatkozott a hypertoniás betegek kezelésében: a célértéket (140/90 Hgmm) egyre több betegben sikerült elérni: az USA-ban 56%-ban, Európa legtöbb országában 35–41%-ban. Magyarországon sem szégyenkezhetünk, mert a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszterének legújabb adatai szerint az ismert hypertoniás betegek 43%-ában a vérnyomás <140/90 Hgmm. A javulásban az orvosok részvételével tartott konferenciáknak, oktatósorozatoknak, a Hypertonia Irányelvek ismételt kiadásának s a lakosság széles körében (TV, rádió, újságok, magazinok, internet, telefon-interjúk) folytatott ismeretterjesztő munkának a szerepe elvitathatatlan. Mindemellett igen jelentős szerepet lehet tulajdonítani az egyre hatékonyabb, egyre jobban tolerálható, kevés mellékhatású antihypertensív gyógyszerek és azok kombinációi elterjedésének. A hypertoniologia jelentős fejlődésében nagyon fontos, a terápia irányításában pedig alapvető szerepet játszottak a nagy nemzetközi klinikai vizsgálatok.

A magas vérnyomású betegek kezelésében évtizedek óta legfontosabb szempontként hangsúlyoztuk, hogy elsődlegesnek tekintendő a vérnyomás megfelelő mértékű csökkentése, a választott gyógyszer(ek) csak másodlagos jelentőségűek. Az 1970-es évek „lépcsőzetes” kezelési sémáját a ’80-as és a ’90-es években az individualizált terápia hangsúlyozása követte, mert ekkor kerültek be az antihypertensív szerek fegyvertárába a régóta alkalmazott diuretikumok (DIU) vazodilatátorok (VASO) és béta-blokkolók (BBL) mellett az új, nagyhatású, kevesebb mellékhatású szerek, mint a kalciumantagonisták (CCB), ACE-gátlók (ACEi), tartós, vagy tartósított hatású alfa-1-receptor-blokkolók (ABL), imidazolin-II-receptor-agonisták (ImAg), majd az angiotenzin-II AT1 receptor antagonisták (ARB). Az antihypertensív terápiás paletta ilyen nagymértékű bővülése óhatatlanul felvetette a kérdést: az eltérő hatásmechanizmusú szerek farmakodinámiai különbségei jelentenek-e előnyt a hy-

pertoniás szervkárosodások megelőzésében? Ha igen, akkor továbbra is mindegy-e, hogy mivel csökkentjük a betegek vérnyomását?

Egyre nagyobb figyelem koncentráldott a cardiovascularis medicinában alkalmazott gyógyszerek mellékhatásaira, az ezzel is összefüggő terápiahűség fontos kérdéseire (adherencia, perzisztencia, compliance), valamint ezek egyéb „pleiotrop” hatásaira. Az agy-vese-szív-érvédelem fontosságát hangsúlyozandó, vérnyomáscsökkentő szerekkel végzett nagy prevenció vizsgálatok (önkéntesen kiragadva néhányat: ACCOMPLISH, ACTION, ADVANCE, AIPRI, AIRE, AIREX, ASCOT, CALM, CAMELOT/NORMALISE, CHARM, COOPERATE, ELSA, EPHEOS, EUROPA, HOT, HOPE, HYVET, IDNT, INSIGHT, INVEST, IRMA-2, JIKEI-HEART, LIFE, MARVAL, MOSES, PEACE, PROGRESS, QUIET, RALES, RENAAL, SAVE, SCOPE, SENIORS, SOLVD, TRACE, ValHeFT, VALIANT, VALUE ...) eredményei láttak napvilágot, melyekben nemcsak hypertoniás, hanem normotensív, de különböző jellegű (szív-elégtelenség, AMI után, stroke után, microalbuminuriás – proteinuriás, diabeteses...) és súlyosságú cerebroreno-cardiovascularis betegségben szenvedő betegeket vontak be. Fokozódó jelentőséget kaptak ezek szerek metabolikus – hormonális, kedvező vagy kedvezőtlen hatásai/mellékhatásai is. Mindezek eredményeképpen az amerikai (JNC-6 és JNC-7), az európai (ESH/ESC 2003, ESH/ESC 2007) (10) és a hazai (MHT 2003, MHT 2005, MHT 2008) (11) irányelvek is egyre jobban hangsúlyozzák a speciális esetekben történő individualizált kezelésre legjobban megfelelő gyógyszer(kombináció) kiválasztásának jelentőségét.

Az egyes gyógyszerekre, de különböző kombinációkban alapozott, s ennek megfelelően eltérő terápiás stratégiák alkalmazásakor a különböző típusú és súlyosságú betegek kezelésekor kapott különbségeket gyakran az alapgyógyszerek eltérő hatásával magyarázták. Ezeket a bizonytalanságokat

voltak hivatva kiküszöbölni a metaanalízisek és metaregressziós analízisek (pl. BPLTTC metaanalízis sorozata). Ezekből általánosságban az derült ki, hogy továbbra is legfontosabb a vérnyomás csökkentése, mert az elért eredmény elsősorban ezzel korrelált, de bizonyos, kismértékű különbségeket a gyógyszer(csoport)ok egyedi hatásával is lehetett magyarázni. Ennek megfelelően az a nézet került előtérbe és vált egyre általánosabban elfogadottá, hogy a BBL és a DIU, de különösen a két gyógyszer-csoport kombinációjának alkalmazása a károsodott szénhidrát-anyagcseréjű (IFG, IGT), dyslipidaemiás, metabolikus szindrómás betegekben nem ajánlott/kerülendő, viszont a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátló szerek (ACEi, ARB) ilyenkor előnyösek, a CCB-k pedig anyagcsere-semlegesek. Bizonyos adatok arra mutattak, hogy a RAS-gátlás fokozása ACEi + ARB kombinációval előnyös lehet a szív-elégtelenségben (ValHeFT, CHARM) és a proteinuriával járó vesebetegségekben (CALM, COOPERATE) szenvedő betegek kezelésében, noha a VALIANT vizsgálatban a kombináció alkalmazásakor a gyakoribb és súlyosabb mértékben jelentkező mellékhatások óvatosságra intettek. Adatokat kaptunk arra nézve is, hogy az ARB + DIU előnyösebb, mint a BBL + DIU (LIFE), s hogy a CCB + ACEi is jobb, mint a BBL + DIU (ASCOT). Metabolikus nemkívánatos hatások tekintetében a CCB + ACEi jobbnak bizonyult, mint az ARB + DIU (STAR, STARLET).

Az egyes gyógyszer-csoportokon belüli eltérő farmakodinámiai hatások potenciális jelentőségére is sok vizsgálatból kaptunk adatot. Egy BBL-kra vonatkozó vizsgálat (COMET) a carvedilol metabolikus előnyére utalt a rövidhatású metoprolollal szemben, s néhány vizsgálat mutatta az ún. vazodilatátor BBL-k (carvedilol, nebivolol) bizonyos előnyeit (szénhidrát-anyagcsere, lipidanyagcsere, endothelfunkciók) a többi BBL-kal szemben. A CCB-k között is jelentős különbségek vannak (dihidropiridinek vs. nem dihidropiridinek), aminek a proteinuriára gyakorolt hatás tekintetében le-

het jelentősége. Az ACE-gátlók egyes tagjai közötti eltérések a hatástartamban és a bradikininrendszerre gyakorolt hatásban (BK-receptorhoz történő kötődés) mutatkoznak meg, míg az ARB-k közötti különbségek e szerek farmakokinetikájában, illetve egyéb, specifikus hatásokban (pl. a losartan uricosuriás hatású, a telmisartan modulálja a PPAR-gamma rendszert) nyilvánulhatnak meg. Ezen „pleiotrop” hatások klinikai jelentősége még nem tekinthető teljesen tisztázottnak. A LIFE vizsgálatban igazolódott, hogy a hydrochlorotiazid (HCTZ) hyperurikaemiás hatását a losartan gátolta. A telmisartan PPAR-gamma moduláló hatása következtében csökkentheti az inzulinrezisztenciát, aminek következménye lehet a diabetes mellitus kialakulásának gátlása. Utóbbira azonban mindezekig csak kis esetszámú klinikai vizsgálatok utaltak (1).

Az ACEi-k és az ARB-k összehasonlításakor a nagy cardiovascularis kockázatú (hypertonia, balkamra-hypertrophia, post-MI, post-stroke, balkamra-diszfunkció, diabetes mellitus) betegek bevonásával végzett vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy az ACEi-k elsősorban a coronariaesemények prevenciója, az ARB-k pedig a stroke prevenció tekintetében lehetnek előnyösebbek a másikonál, míg az antihypertensív hatás és a szívelégtelenségre gyakorolt kedvező hatások nem térnek el. Ugyanakkor az sem volt ismert, hogy az ACEi+ARB kombinációnak hypertoniás betegekben van-e előnye az e szerekkel végzett monoterápiával szemben. Mindezekre a kérdésekre kerestek választ az ONTARGET vizsgálatban, melynek eredményeit 2008. március 30-án tették közzé (2).

AZ ONTARGET VIZSGÁLAT STRUKTÚRÁJA

A kettős-vak, randomizált, csoport-kontrollos vizsgálatba olyan nagy cardiovascularis kockázatú (coronariabetege, perifériás artériabetege, cerebrovascularis betegség, szervkárosodással rendelkező 2-es típusú diabetes mellitus) betegeket vontak be, akik cardiovascularis rizikójának sú-

lyossága megfelelt a HOPE vizsgálatba bevont betegekének, s akikről az ONTARGET vizsgálat rövid, bevezető szakaszában kiderült, hogy tolerálják az ACEi-t. (Akik nem, azokat egy külön vizsgálatba – TRANSCEND – választották be, és telmisartant vagy placebót kaptak. Ennek a vizsgálatnak az eredménye 2008. év végére várható). Az ONTARGET vizsgálat elsődleges végpontja a telmisartannal (80 mg/die) vagy ramiprillel (10 mg/die), vagy e két szer kombinációjával (80 mg telmisartan + 10 mg ramipril) történt hosszú távú (medián: 56 hónap) kezelés hatékonysága volt (telmisartan versus ramipril, illetve kombináció versus ramipril non-inferiority vizsgálat). Amennyiben ez bebizonyosodott, tesztelték azt is, hogy a telmisartan hatékonyabb-e a ramiprinnél. Másodlagos végpont a kezelés folyamán jelentkező cardiovascularis események (haláleset, szívinfartus, stroke, szívelégtelenség) összessége volt, de értékelték ezeket a komponenseket külön is, valamint az összhálózás, az új szívelégtelenség, a TIA, az angina, a balkamra-hypertrophia, a diabetes microvascularis szövődésményei, a boka/kar index, a pitvarfibrillatio, a diabetes mellitus, a nephropathia, a perifériás artéria betegség, a dementia, a kognitív funkciócsökkenés és a malignus betegségek kifejlődésének gyakoriságát is elemezték.

AZ ONTARGET VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

25 620 beteget randomizáltak, közülük 8542-t a telmisartan-csoportba, 8576-t a ramipril-csoportba és 8502 beteget a kombinált kezelésű csoportba. A betegek jellemzői (életkor, nemek aránya, meglevő betegségek, gyógyszeres kezelés, vérnyomás, szívfrekvencia stb.) alapállapotban nem tértek el szignifikánsan egymástól.

Vérnyomás szérumkreatinin (Sekr), szérumkálium (SeK): a ramiprilhez képest a telmisartannal kezelt csoportban a vérnyomás minimálisan (0,9/0,6 Hgmm-rel), a kombinált kezelésű csoportban nagyobb mértékben (2,4/1,4 Hgmm) csökkent. A Sekr-érték megduplázódását mutató betegek száma (159, 170, 180) a há-

rom betegcsoportban nem tért el szignifikánsan. Azon betegek száma, akikben a SeK 5,5 mmol/l fölé emelkedett nem tért el a telmisartan- és a ramipril-csoportban (287, 283), azonban a kombinált kezelésű csoportban szignifikánsan több hyperkalaemia keletkezett (480, $p < 0,001$).

Elsődleges végpont: A primer végpont és komponensei gyakoriságának vizsgálata azt mutatta, hogy a telmisartan nem volt kevésbé hatásos, de nem volt hatásosabb sem, mint a ramipril. Ugyanígy a kombinált kezelés sem volt hatásosabb a ramipril-kezelésnél. A vérnyomáscsökkenésben mutatkozó kismértékű különbség figyelembe vétele sem változtatta meg ezeket az eredményeket. Az összhálózás nem különbözött a ramipril- és a telmisartan-csoportban, de tendenciaszerűen nagyobb volt (relatív kockázat: 1,07; NS) a kombinált kezelés esetén.

Másodlagos végpontok: ezek túlnyomó részében nem volt különbség a betegek három csoportjában. Kivétel a vesekárosodás jelentkezése volt, ami szignifikánsan több volt a kombinált kezelés esetén (1148), mint a ramipril (871) vagy a telmisartan (906) kezeléskor (relatív kockázat 1,33; $p < 0,001$): a dialíziskezelést közel azonos számú betegben kezdték el a ramipril-kezeléskor (48) és a telmisartan-kezeléskor (52), azonban a kombinációs terápia esetén ezen betegek száma (65) tendenciaszerűen nagyobb volt ($p = 0,10$; NS).

Alcsoport analízis: az előre meghatározott alcsoportokban (életkor, előzetes kezelés stb.) tapasztalt adatok nem tértek el a betegek három csoportjában. A per protokoll analízis és az intention-to-treat analízis eredménye között nem volt különbség. Nem volt különbség a betegek három csoportjának összehasonlításakor az új diabetes mellitus, a revascularisatio, a szívelégtelenség és az új pitvarfibrillatio keletkezésének gyakoriságában sem.

Mellékhatások analízise: A ramipril kezeléskor szignifikánsan több beteg kezdett el köhögni (360 vs. 93), több betegben alakult ki angioneuroticus oedema (25), mint a telmisartan-kezeléskor (10), és kevesebb betegben jelentkeztek hypotóniára utaló pana-

szok (149 vs. 406). A kombinációs kezeléskor szignifikánsan több volt azon betegek száma, akik abbahagyták a kezelést, akiknél hypotensív tünetek jelentkeztek, akiknél syncope jelentkezett, akik köhögni kezdtek és akikben vesekárosodás alakult ki, mint a ramipril-kezeléskor.

KÖVETKEZTETÉSEK

Várható (valószínűsíthető) eredmények: a vizsgálat régóta várt eredményei megerősítették azt a feltevést, hogy azonos vérnyomáscsökkentő hatás elérésekor nincs különbség a ramipril- vagy a telmisartan-kezelés eredményessége között, tehát a kezelőorvos döntési szabadsága megnőtt a választandó szer(eket) tekintve. Az a tapasztalat is a korábbi vizsgálatokkal egyezik meg, hogy az ARB-kezelés esetén kevesebb mellékhatás jelentkezik, mint az ACEi-kezeléskor, tehát a gyógyszercsoport jobban tolerálható. Érdekes, hogy előzőleg ACEi-kezeléssel tesztelt betegek kis részében is kialakult köhögés a későbbiekben. Az ONTARGET vizsgálat megerősíti a korábbi HOPE vizsgálat eredményeit, hiszen lényegében azonos súlyosságú betegcsoportban lényegileg ahhoz hasonló eredményeket mutatott. Megerősítik az adatok a VALIANT vizsgálat eredményeit is, mert az ACEi + ARB kombinált kezeléskor több volt a mellékhatás, mint az e szerekekkel külön kezelt betegcsoportban. Fontos tehát a következtetés: a HOPE és az ONTARGET vizsgálatba bevont betegek jellemzői esetén a kombinált ACEi + ARB kezelés nem ajánlott! Különösen igaz ez a szívelégtelenség kezelésére, mert egy nemrégén közzétett metaanalízis szerint is az ACEi + ARB kombinált kezelésnek nincs nagyobb eredménye, mint az ACEi vagy az ARB monoterápiának, de a kombináció alkalmazásakor több, és súlyosabb mellékhatással kell számolnunk (3).

Nem várt eredmények: váratlan volt, hogy a kombinált kezeléskor a nagyobb mértékű vérnyomáscsökkentés ellenére nem volt jelentősebb a célszervkárosodásokat megelőző hatás a ramipril monoterápiához képest.

Váratlan volt az is, hogy több vesekárosodás jelentkezett a kombinációs kezeléskor, mint a monoterápia esetén. A RAS teljesebb gátlásától ugyanis a korábbi adatok alapján, melyek az ACEi + ARB kombináció jelentősebb kedvező hatásáról (proteinuria csökkenése, mikroalbuminuria megszűnése, Sekr-szint fokozódásának lelassulása, végállapotú vesebetegség keletkezésének gátlása) számoltak be diabeteses nephropathiás (pl. CALM, 4), illetve nemdiabeteses nephropathiás (pl. COOPERATE, 5) betegekben, a kombináció kedvezőbb hatására számítottunk. Kíváncsian várjuk az ONTARGET vizsgálat diabeteses ill. nem diabeteses nephropathiás/proteinuriás alcsoportjába tartozó betegekben kapott eredményeit, addig az ACEi + ARB kombináció alkalmazását a nephropathiás betegek számára továbbra is ajánlhatónak tartjuk.

Váratlan volt az is, hogy a telmisartan-csoportban nem volt kevesebb új diabetes mellitus, mint a ramiprillel kezeltékben. A DREAM (6) vizsgálat ugyan nem bizonyította a ramipril diabetes mellitust megelőző hatását a kóros szénhidrátanyagcseréjű betegekben (IFG, IGT), de az az eredmény, mely szerint a normalizált vércukorszintű betegek arányát szignifikánsan javította, a szénhidrátanyagcserére gyakorolt kedvező ramipril hatásra utalt. Ugyanilyen előnyös hatásra engedett következtetni a HOPE vizsgálatban kapott adatok retrospektív analízise az új diabetes keletkezésére vonatkozó preventív ramipril hatására tekintetében placeboval szemben (7). A telmisartannak a PPAR-gamma moduláló hatásával magyarázhatóan a szénhidrátanyagcsere bizonyos mértékű javulását demonstrálták korábbi

vizsgálatokban (1, 8), azonban az ONTARGET egyértelműen mutatta, hogy a beválasztott betegekben nem volt erősebb a telmisartan diabetes preventív hatása, mint a ramiprilé. Ebből következően a PPAR-gamma moduláció klinikai jelentősége megkérdőjelezhető.

Az is váratlan volt, hogy a RAS rendszer teljesebb blokádjának sem volt a diabetes prevenció szempontjából jelentősebb hatása, mint az ACEi vagy az ARB kezelésnek.

AZ ONTARGET VIZSGÁLAT JELENTŐSÉGE

Az utóbbi évek egyik legjelentősebb, a terápiás irányelveket is módosító vizsgálatként tarthatjuk számon az ONTARGET-et:

- Bebizonyította, hogy az ACEi ramipril és az ARB telmisartan egyenértékűen alkalmazható a beválasztottaknak megfelelő jellemzőjű betegek kezelésekor, s hogy az ARB-nek kevesebb a mellékhatása és következésképpen jobban tolerálható ebben a betegcsoportban is.
- Nagyon fontos az a tapasztalat is, hogy a nem nephropathiás betegekben az ACEi+ARB kombináció a továbbiakban nem javasolható.
- Jelentős eredménye a vizsgálatnak, hogy a korábban az ARB-kezelés esetleges kedvezőtlen, a coronaria események gyakoriságának fokozására utaló metaanalízis (9) (melyet több azután publikált, részletesebb, korrektebben elvégzett metaanalízis megcáfolt) következtetéseit végleg elvethetjük.

A vizsgálat számos további eredményeinek (ABPM, boka-kar index, kognitív funkciók stb.) publikálását a közeljövőben várhatjuk.

IRODALOM

1. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C; Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4:6-8
1. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.

3. Phillips CO, Kashani A, Ko DK et al. Adverse Effects of Combination Angiotensin II Receptor Blockers Plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Left Ventricular Dysfunction. *Arch Intern Med.* 2007;167(18):1930-1936
 4. Mogensen CE, Neldam S. et al. for the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependens diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit.Med.J.* 2000;321:1440-1444.
 5. Nakao N, et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal diseases (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124.
 6. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1096-1105.
 7. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001;286:1882-1885.
 8. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double- blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27:457–464.
 9. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329:1248–1249.
 10. Guidelines Committee: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
 11. A Hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. MHT irányelvek. Szerk.: Kiss István, Hypertonia és Nephrologia, 2008; 12 (S2):85–154.
-

A húgysavszint jelentősége hypertoniabetegségben

The importance of serum uric acid levels in hypertension

Kékes Ede¹, Kiss István²

¹IMS Kardiológia Budapest

²Szent Imre Kórház Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, Nephrologia-Hipertonia Profil Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (2):52–56.

ÖSSZEFOGLALÁS Számos epidemiológiai vizsgálat utal arra, hogy húgysav az általános populációban egy releváns és független rizikófaktor a cardiovascularis és vesekárosodás tekintetében, másrészt ugyancsak független rizikófaktor a szervi szövődményeknek hypertóniában. Bizonyították, hogy a gyermekkorban megjelenő magasabb húgysavérték előrejelzi a felnőttkorban kialakuló hypertoniabetegséget férfiaknál és nőknél egyaránt. Feltehetően a húgysavnak kiemelt szerepe van a humán hypertonia kialakulásában és progressziójában. Normotóniás felnőtt egyénekben is előrejelzője a hypertonia megjelenésének és progressziójának. Megbízható adatok utalnak arra, hogy szoros inverz összefüggés található a húgysav szint és az acetilkolin által kiváltott endothelfüggő vazodilatáció között, mely jelzi, hogy az endothelfunkciónak domináns szerepe ebben a vonatkozásban is – egyéb faktorok (gyulladás) mellett a hypertóniás vascularis károsodások kialakulásában.

Kulcsszavak: magas vérnyomás, húgysav, hyperuricemia, rizikófaktor

SUMMARY Extensive epidemiologic evidence suggests that serum uric acid is a relevant and independent risk factor for cardiovascular and renal disease in the general population and for organ complications in patients with hypertension. Elevated childhood serum uric acid level is associated with increased blood pressure beginning in childhood and higher blood pressure levels that persists into adulthood in males and females as well suggesting an early elevation in serum uric acid levels may play a key role on the development and progression of human hypertension. In adults the high serum uric acid level is an independent predictor of hypertension incidence and longitudinal blood pressure progression and the cardiovascular complications of hypertensive disease at short- and long term follow-up as well. Correct data demonstrate an inverse and significant relationship between uric acid level and acetylcholin- -stimulated vasodilation in patients with uncomplicated, untreated essential hypertension, independent of traditional cardiovascular risk factors. Probably, the chronic inflammation may be considered the mechanistic link between serum uric acid and vascular damage.

Key words: hypertension, uric acid, hyperuricemia, risk factor

TÖRTÉNELMI VISSZAPILLANTÁS

Frederick Akbar Mohamed (1) már 1879-ben észlelte, hogy sok hypertóniás egyén köszvényes családokból származik, ebből arra következtetett,

hogy a köszvénynek jelentős szerepe van a hypertonia kialakulásában. 10 évvel később *Haig* (2) újra idézte az előbbi koncepciót, és hangsúlyozta, hogy alacsony purintartalmú diétával

Levelezési cím:

Prof. Dr. Kékes Ede
IMS Kardiológia Budapest
1035 Vihar u. 29.
E-mail: ede.kekes@imskft.hu

RÖVID TARTALOM

Történelmi visszapillantás
Az emelkedett szérumsavszint előre jelzi a hypertonia kialakulását
Az emelkedett húgysavérték a cardiovascularis események előre jelzője hypertoniabetegségben
Húgysav és endotheldiszfunkció kapcsolata hypertoniabetegségben

megfelelően lehet befolyásolni a magas vérnyomást. A francia akadémikus *Henri Huchard* (3) a vesében az arteriosclerosis kialakulásában nagy jelentőséget tulajdonított a magas húgy-

savszintnek és ezt összefüggésbe hozta a hypertonia kialakulásával

Az 1960-as és 70-es években egymás után jelentek meg epidemiológiai tanulmányok a kérdéstről (4). Ebben az időszakban az USA általános populációjában kb. 6%-os volt a hyperurikaemia előfordulása (5), míg a hypertoniás egyének 40–60%-ban találtak magas húgysav szintet (6). Más oldalról a köszvényes egyének 50–65%-ában magas vérnyomást igazoltak (7). Ugyancsak amerikai megfigyelés szerint a nem kezelt hypertoniások 25%-ában, a kezelték 50%-ában találtak magas húgysavszintet. Akiknél malignus hypertonia vagy vesekárosodás is jelen volt, ott az arány 80–100%-ra emelkedett (8). Sokáig úgy képzelték el, hogy a magasvérnyomás-betegségben kialakuló fokozott renalis vascularis rezisztencia elősegíti a húgysav reabszorpcióját, és ez vezet hyperurikaemiához. A modern elképzelés szerint a magas húgysavszint az endotheldiszfunkció révén indít renalis vazokonstriktiót, csökkenti az endothelialis NO-termelést, valamint stimulálja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert. Ez a hypertonia sórezisztens formájában és alacsony sódiéta mellett is megjelenik (9).

AZ EMELKEDETT SZÉRUM-HÚGYSAVSZINT ELŐRE JELZI A HYPERTONIA KIALAKULÁSÁT

Régóta tudjuk, hogy magasvérnyomás-betegségben gyakori az emelkedett húgysavszint. Az irodalmi adatok alapján számos olyan tanulmány ismert, ahol a magas húgysavszint prediktív értékű a hypertonia tekintetében. Ezen vizsgálatok többségében többváltozós regressziós elemzést is végeztek. A tanulmányok alapvető megállapítása az volt, hogy a magas

húgysavszint 2-3-szorosára emeli a hypertonia megjelenési valószínűségét 4–12 év alatt. A magas húgysavértékű hypertoniás egyénekben a coronaria-betegség és az agyi vascularis események megjelenésének kockázata is nagyobb lett, szemben azokkal, akiknél normális volt a húgysavszint. (4)

A **Bogalusa Heart Study** (10) keretében 334 kaukázusi és 243 afro-amerikai, 5–17 év közötti fiatalot vizsgáltak, majd ugyanezeket a személyeket felnőttként ellenőrizték 18–35 éves korban, átlagosan 12 éves megfigyelés után. A többváltozós elemzés során tisztázták, hogy a felnőttkorban megjelenő emelkedett systolés vérnyomást a gyermekkorban észlelt magas BMI és az emelkedett húgysavszint, illetve ezek növekedése előre jelzi. A diastolés vérnyomás terén a gyermekkori húgysavszint ugyancsak prediktív értékűnek bizonyult. Ennek alapján a magas húgysavszintet a hypertonia kialakulása szempontjából szignifikáns független prediktív faktornak tekintették.

A **Framingham** vizsgálat speciális elemzésének (11) célja az volt, hogy egészséges, nem hypertoniás egyénekben kövessék a vérnyomás alakulását a húgysavszint függvényében. A résztvevők a Framingham Heart Study és a Framingham Offspring Study vizsgált személyei közül kerültek ki. 4, majd 12 éves követést végeztek 3329 egyén esetében. A vizsgálatból kizártak minden olyan egyént, akinél a kiinduláskor mért vérnyomás 140/90 Hgmm felett volt, vagy antihypertensív kezelésben részesültek. A magas vérnyomás kialakulása annál nagyobb százaléokban fordult elő, minél magasabb volt a szérumhúgysavszint. Ez akkor is érvényesült, ha kor és nem szerinti korrekciót végeztek A változás férfiak-

nál és nőknél egyaránt szignifikáns volt. A szérumhúgysav 255 $\mu\text{mol/l}$ -es értéke mellett az esetek 9,8%-ában alakult ki hypertonia, míg 429 $\mu\text{mol/l}$ érték mellett a hypertonia kialakulási gyakorisága 15,6 %-os volt 4 éves követés során. A húgysavszint emelkedésével fokozatosan egyre nagyobb volt azon egyének száma, akiknél a vérnyomás növekedése meghaladta az 1 Hgmm-t (1. táblázat)

Az eredmények akkor is szignifikáns változást jeleztek, ha többváltozós regressziós elemzés történt. A vérnyomás emelkedésének esélyhányadosa (Odds ratio) fokozatosan emelkedett a húgysavszint növekedésével, illetve a szóráserék emelkedésével. A tanulmány alapján az emelkedett húgysavérték nagy biztonsággal jelzi a magasvérnyomás-betegség későbbi kialakulását.

A munkacsoport véleménye szerint a hypertonia kialakulásának mechanizmusai:

- renalis tubulointestinalis gyulladás és fibrosis,
- megnövekedett RAS-aktiváció, mely intrarenalis vazokonstriktiót okoz és csökkent nephronfiltrációs rátához vezet,
- társuló inzulinrezisztencia szerepe.

Selby és munkatársai (12) szűrési és egészségfelmérő program keretében 1964–1972 között a vizsgálat indulásakor normotoniás egyéneket tartós megfigyelés alá vontak. A tanulmány célja az volt, hogy meghatározott rizikófaktorok (koleszterin, húgysav, szívfrekvencia, légzési FEV1-érték) milyen mértékben befolyásolják a későbbiekben kialakuló magas vérnyomás kockázatát. A felmérés egyik részében 1031 normotoniás, illetve 1031 kialakult hypertoniás egyén vizsgálati jellemzőit hasonlították össze. A hypertoniás egyénekben nemcsak a vérnyomásértékek, hanem a szívfrekvencia, az összkoleszterin és a szérumhúgysavszint szignifikánsan magasabb volt. Többváltozós regressziós elemzés során a koleszterin, a húgysav és a szívfrekvencia esélyhányadosa (Odds ratio) egyre magasabb értéket adott a növekvő értékcsoportoknál (kvintili-

1. táblázat. A szérumhúgysavértékek növekedése együtt járt a hypertonia gyakoribb kialakulásával és a systolés érték növekedésével

	Szérumhúgysavérték férfiakban ($\mu\text{mol/l}$)	Szérumhúgysavérték nőkben ($\mu\text{mol/l}$)	Hypertonia előfordulása (%)	1 Hgmm-es systolés vérnyomás-emelkedés (%)
Q1	255	181	9,8	32,8
Q2	309	229	12,1	34,1
Q3	356	267	12,7	36,6
Q4	426	332	15,6	39,6

sek), azaz a kialakuló magas vérnyomás megfelelő prediktorainak bizonyultak. Ez akkor is így maradt, amikor a szükséges korrekciókat elvégezték.

A Multiple Risk Factor Intervention Trial (13) keretében arra a kérdésre kerestek választ, vajon a normotoniás, de magas húgysavértékű egyének – akiknél nem észlelhető diabetes vagy metabolikus szindróma – igazolható-e nagyobb kockázat a későbbi hipertonia kialakulására. 3073 férfit választottak ki, akiknél biztosan nem volt az induláskor magas vérnyomás, diabetes mellitus, balkamra-hypertrophia és metabolikus szindróma. A kiválasztott egyéneket átlagosan 6 évig követték és évente végeztek ellenőrzést. A vérnyomás normális felső határa 140/90 Hgmm volt. A normális húgysavérték határa 7 mg/dl (350 μ mol/l) volt. Az igen szigorú kritériumrendszer alapján végzett vizsgálat több szempontból is igen fontos és értékes adatokat szolgáltatott.

A vizsgált egyének közül 1569-ben (51%) alakult ki hipertonia. Amennyiben a szérumsavszintet három csoportra bontották (<5,8 mg/dl, 5,8–6,8 mg/dl között és 6,8–14,2 mg/dl), akkor a hipertonia előfordulási aránya a három csoportban 15,9%, 16,4% és 20,3% volt. Az arányok növekedése a harmadik csoport esetében szignifikáns növekedést jelentett. A hipertonia kialakulási ideje szignifikánsan különbözött a normális és emelkedett húgysavértékű két csoportban [7 mg/dl (350 μ mol/l) alatti és feletti húgysavérték]. Normális húgysavérték mellett lényegesen hosszabb ideig fennmaradt a normotensio. A különbség akkor is érvényesült, ha a legfontosabb egyéb standard tényezőket is figyelembe vették. A többváltozós Cox regressziós elemzés szerint a magas húgysavérték esetén a hipertonia kockázati hányadosa (hazard ratio) 1,81 volt, amennyiben az alapértékeket vették figyelembe. A szerzők állásfoglalása szerint a hyperurikaemia mintegy 80%-kal megnöveli a hipertonia kialakulásának rizikóját a normourikaemiás egyénekhez képest, az életkortól, a kiinduló vérnyomástól,

a vesefunkciótól, az alkoholfogyasztástól és a szérumsavszinttől függetlenül.

A bemutatott vizsgálatok alapján erős evidenciák igazolják, hogy a magas húgysavérték már gyermekkorban vagy az egyébként egészséges normotoniás egyénben előre jelzi a későbbi magasvérnyomás-betegség kialakulását (14). A legtöbb tanulmányban az emelkedett húgysavszint előrejelítette, hogy az adott egyénnél a hipertonia megjelenése legalább kétszerese lesz 5–10 éven belül azokkal szemben, akiknél a húgysavérték normális. A hipertonia kifejlődésének rizikója az emelkedett húgysavszint esetében akkor is szignifikánsan emelkedett maradt, ha az összes egyéb cardiovascularis rizikófaktorral korrekciót végeztek. Az úजेletű, fiatalokban induló magasvérnyomás-betegségnél az esetek 90%-ában magas húgysavszintet találtak.

AZ EMELKEDETT HÚGYSAVÉRTÉK A CARDIOVASCULARIS ESEMÉNYEK ELŐRE JELZŐJE HYPERTONIA BETEGSÉGBEN

A hypertoniabetegséghez társult hyperurikaemia elsősorban az endotheldiszfunkciót előidéző hatása révén, másrészt az oxidatív stressz elősegítése és az érfal simaizomzatában a simaizom-proliferáció stimulálásával elősegíti az atheroscleroticus folyamatok kialakulását. Így nem meglepő, hogy Johnson és mtsai (14) összefoglaló közleményükben ezzel a kérdéssel külön foglalkoznak (2. táblázat).

Az Észak-olaszországi vizsgálatban (15) 1998 és 2000 közötti időszakban 425 nem kezelt hypertoniás beteg (265 férfi és 160 nő, átlag életkor 47 év) adatait elemezték. A célkitűzésük annak a megállapítása volt, hogy hypertoniabetegségben a húgysavszint emelkedése milyen mértékben befolyásolja a szervkárosodások (balkamra-hypertrophia, carotisfalvastagság, microalbuminuria) kialakulását. Mindkét nemből – de különösen nők esetében – szoros összefüggést találtak a szervi károsodások mértéke és előfordulása, valamint a húgysavszint nagysága között. A 3. táblázatban mutatjuk be, hogy a hölgyeknél a húgysavszint növekedésével párhuzamosan egyre nagyobb számban találtak balkamra-hypertrophiát, egyre vastagabb lett a carotis fala (intima media vastagság = IMT), és egyre gyakoribb volt a microalbuminuria előfordulása is.

A PIUMA tanulmányban (16) 1720 hypertoniás beteget vizsgáltak és ellenőriztek 1986 és 1996 között. A vizsgálat végpontjai: myocardialis infarctus, instabil angina, agyi esemény, angiográfiával igazolt perifériás érszűkület, vesedialízis, szívelégtelenség miatti kórházi kezelés, bármely okból kialakuló halál volt. A húgysav értékeket 4 csoportba sorolták: férfiaknál a határértékek 268–309–369 μ mol/l, nőknél a határértékek 190–232–274 μ mol/l voltak.

A cardiovascularis események előfordulását és a halálozást a húgysavértékek tükrében a 4. táblázat és az 1. ábra demonstrálja. A nem végzetes és végzetes CV-események, valamint a

2. táblázat. A legismertebb tanulmányok, melyekben a hypertoniabetegségben észlelt magas húgysavérték prediktív jelentőségét tanulmányozták a kialakuló cardiovascularis szövődmények szempontjából

Tanulmány	Publikáció éve	Megfigyelési idő	Prediktív érték többváltozós elemzéssel	Szerző
Work site	1999	6,6 év	igen	Alderman
PIUMA	2000	4 év	igen	Verdecchia
European Working Party	1991	3 év	nem	Staessen
Észak-olasz vizsgálat	2005	4 év	igen	Viazzi
SHEP	2001	3 év	igen	Franse
Syst China	2001	3 év	igen	Wang
Syst Eur	2002	2 év	nem	DeLeeuw

3. táblázat. A hypertoniás szerv károsodások és a húgysav szint összefüggése nőkben

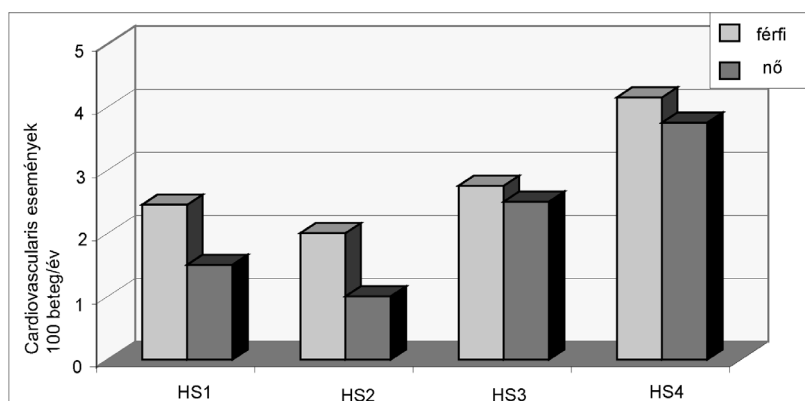
Nők	HS1	HS2	HS3	p érték
LVH előfordulás %	27	42	51	<0,0001
Carotis IMT mm	0,65	0,66	0,75	<0,001
MA előfordulás %	10	9	18	<0,004

HS= húgysav; MA = microalbuminuria; LVH = balkamra-hypertrophia; HS1=186 µmol/l; HS2= 240 µmol/l; HS3= 312 µmol/l (húgysav-átlagértékek), IMT = intima media vastagság

4. táblázat. A cardiovascularis (CV) események és a halálozás előfordulása (100 egyén/év) a húgysavértékek tükrében

Események 100 egyén/év	HS1 198 µmol/l	HS2 257 µmol/l	HS3 304 µmol/l	HS4 380 µmol/l	p érték
CV esemény	2,51	1,48	2,66	4,24	<0,01
Végzetes CV-esemény	0,41	0,31,3	0,38	4,27	<0,01
Összhalálozás	1,01	0,55	0,92	2,01	<0,01

HS= húgysav-átlagértékek. A p érték a trend szignifikanciáját jelzi



1. ábra. A CV események előfordulása férfiaknál és nőknél jellemző módon J formációt mutat (HS = húgysavértékek)

teljes halálozás a húgysavértékek növekedése arányában jellemző módon J formációt alkotnak. Ugyanakkor kétségtelen, hogy a legnagyobb húgysavérték mellett szignifikánsan magasabb az események előfordulása

A PIUMA vizsgálat megrősítette, hogy a húgysav magas értéke biztos előre jelzője a jövőben várható cardiovascularis eseményeknek hypertoniabetegségben. A korrekciók után a húgysav szint egyenle-

tes emelkedésével együtt nőtt az események kockázati valószínűsége.

HÚGYSAV ÉS ENDOTHEL-DISZFUNKCIÓ KAPCSOLATA HYPERTONIA BETEGSÉGBEN

Olaszországban Zoccali és mtsai (17) 2006-ban közöltek egy tanulmányt, melyben hypertoniás egyéneknél vizsgálták az endotheldiszfunkció mértékét a húgysavszint függvényében. 217 (108 férfi, 109 nő; átlagkor 48 év) friss hypertoniás betegnél elemezték az endothelfüggő és nem endothelfüggő vazodilatációt. Acetil-kolin, illetve a nitroprussid-nátrium segítségével differenciáltak az endothelfüggő és -független vazodilatáció között. A betegeket a húgysavszint szerint három csoportba (<3,5 mg/dl, 3,5–5,5 mg/dl és >5,5 mg/dl) sorolták. Az alkari véráramlás acetilkolinra (endothelfüggő) szignifikánsan csökkent magas húgysavszint mellett. Nitroprussid-nátriumra (nem endothelfüggő) az áramlás nem változott. Az alkari véráramlás különbségeit az 5. táblázat jelzi.

Az endotheldiszfunkció jól ismert jelenség hypertoniabetegségben. Zoccali vizsgálata (16) azt támasztotta alá, hogy hypertoniabetegségben a hyperurikaemia endotheldiszfunkcióval társul. Ez a társulás független más rizikófaktoroktól, mint inzulinrezisztencia, CRP vagy kreatininszint-emelkedés. Mindez arra utal, hogy a hypertoniához társult endotheldiszfunkció kialakulásában az emelkedett húgysavértéknek is szignifikáns jelentősége van. Az acetilkolinra adott csökkent válasz közvetve jelzi, hogy a húgysav – ebben az összetett formában – szerepet játszik a hypertoniabetegségben észlelt szervi károsodások kialakulásában is. A húgysav magas értékei biztos előre jelzői a jövőben várható cardiovascularis eseményeknek hypertoniabetegségben. A korrekciók után a húgysavszint egyenesen emelkedésével együtt nőtt az események kockázati valószínűsége.

5. táblázat. Az acetilkolinra (Ach) és a nitroprussid-nátriumra (NPNa) adott vazodilatációs válasz, az alapértékhez %-ában

Jellemzők	HS <3,5mg/dl	HS 3,5–5,5	HS 5,5 mg/dl<	p érték
Ach-csúcs %	369	356	249	<0,0001
NPNa csúcs%	320	338	315	ns

HS= húgysav

IRODALOM

1. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1879; I: 399–401.
 2. Haig A. On uric acid and arterial tension. *BMJ*. 1889; 1: 288–291.
 3. Huchard H. Allgemeine Betrachtungen ber die Arteriosklerose. *Klin Med Berlin*. 1909; 5: 1318–1321.
 4. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet* 1966;1:15-8.
 5. Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Tecumseh, Michigan 1959–1960. *Am J Med*. 1965; 39: 242–251.
 6. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive subjects. *Brit Heart J*. 1975; 37: 1210–1215.
 7. Wallace SL. Gout and hypertension. *Arthritis Rheum*. 1975; 18: S721–723.
 8. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*. 1966; 275: 457–464.
 9. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang D-H, Gordon KL, Lan HY, Kivlight S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001; 38: 1101–1106
 10. Alper AB, Chen W, Yau L, Srinivasan S, Hamm LL, Berenson G. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005; 45: 34–38.
 11. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, és mtsai. Relations of serum uric aid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2005; 45: 28–33
 12. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr.: Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol*. 1990; 131: 1017–1027.
 13. Krishnan E., Kwok CK. Schumacher HR. Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome *Hypertension* 2007 , 749: 298-303.
 14. Johnson RJ., Feig DL., Herrera Agosta J. és mtsai :Resurrection of Uric Acid as a Causal Risk Factor in Essential Hypertension *Hypertension*. 2005;45:18-25.
 15. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005 45: 981-996
 16. Verdecchia P. Schillaci G, Reboldi GP et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension : The PIUMA study. *Hypertension* 2000, 36: 1072-1078
 17. Zoccali C, Maio R, Mallamaci M, et al. Uric Acid and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension *J Am Soc Nephrol* 17: 1466-1471, 2006.
-

A testösszetétel meghatározására alkalmas módszerek összehasonlítása vesetranszplantált betegeken

Comparison of different modalities for measuring body composition in kidney transplant recipients

Dolgos Szilveszter^{1,5}, Hartmann Anders¹, Bollerslev Jens², Pfeffer Per³, Jenssen Trond^{1,4}, Vörös Péter⁵ és Rosivall László⁶

¹ Nefrológiai Részleg, Veseélettani Laboratórium, Rikshospitalet Egyetemi Kórház, Oslo, Norvégia

² Endokrinológiai Részleg, Rikshospitalet Egyetemi Kórház, Oslo, Norvégia

³ Transzplantációs Sebészet, Rikshospitalet Egyetemi Kórház, Oslo, Norvégia

⁴ Belgyógyászati Klinika, Tromsø Egyetem, Tromsø, Norvégia

⁵ II. Belgyógyászat, Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest,

⁶ Semmelweis Egyetem Kórélettan Intézet, MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (2):57–64.

ÖSSZEFOGLALÁS A vesetranszplantált betegek testösszetétele jelentős változáson megy keresztül már a transzplantációt követő korai időszakban. Ennek követésére megbízható, a mindennapi gyakorlatban egyszerűen kivitelezhető módszerek alkalmazására van szükség. Ezért jelen vizsgálatunk célja három különböző, a testösszetétel meghatározására alkalmas eljárás összehasonlítása és megbízhatóságának megállapítása volt transzplantációt követően.

Hetvenegy vesetranszplantált beteget vizsgáltunk közvetlenül a transzplantáció után és 10 héttel később. A testösszetétel változásait kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometriával (DXA – dual energy X-ray absorptiometry), bioelektromos impedancia analízissel (BIA) és near-infrared interactance (NIR) módszerrel mértük; a statisztikai elemzés során Spearman-fele korrelációt és a Bland-Altman modellt alkalmaztunk.

A DXA vizsgálat eredményei alapján a transzplantációt követő első 10 hétben a testsúly, és a testtömeg-index szignifikáns csökkenése nélkül, a test zsírtartalmában (1,2 kg) és a test zsírszázalékában (2,7%) szignifikáns ($p < 0,001$) növekedés, míg a zsírmentes súlyban szignifikáns ($p < 0,001$) csökkenés (2,3 kg) mutatkozott. A három alkalmazott módszer eredményei között (DXA-NIR, DXA-BIA) szoros korreláció volt megfigyelhető, de mind a NIR, mind a BIA jelentősen alábecsülte a test zsírtartalmában és a test zsírszázalékában bekövetkező növekedést.

A vesetranszplantáció után a testösszetételben bekövetkező változások nem követhetők egyszerű testsúlyméréssel és a testtömeg-index számításával. Ez kiemeli a testösszetétel vizsgálatok transzplantációt követő alkalmazásának a jelentőségét. A DXA-hoz mint referencia módszerhez viszonyítva, a NIR és a BIA alkalmatlannak bizonyult a testösszetétel pontos meghatározására ezen betegcsoportban.

Kulcsszavak: testösszetétel vizsgálat, vesetranszplantáció, kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometria, bioelektromos impedancia analízis, near-infrared interactance

SUMMARY In the early period after renal transplantation (RTx), significant body composition changes occur in kidney transplant recipients. Simple and reliable methods are needed in the clinical follow-up. Our aim was to assess the reliability of three different methods for body composition analysis performed shortly after renal transplantation.

In total 71 kidney allograft recipients were ascertained. Body composition analyses were performed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), bioelectrical impedance analysis (BIA) and near-infrared interactance (NIR) at the time of transplantation and 10 weeks later. Spearson correlation and Bland-Altman analysis were used in the statistical analysis.

Levelezési cím:

Dr. Dolgos Szilveszter
Fővárosi Önkormányzati Egyesített Szent István és Szent László Kórház, II. Belgyógyászat
1096 Budapest
Nagyvárad tér 1.

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

Betegek és módszerek

Immunosuppresszív terápia
Testösszetétel-változás mérése
Laboratóriumi adatok
Glomerulusfiltrációs ráta (GFR)
Statisztikai elemzés

Eredmények

Demográfia
Testösszetétel-változás
A testösszetétel meghatározására alkalmas módszerek összehasonlítása

Megbeszélés

Következtetés

MEGJEGYZÉS

Ez a munka a Rikshospitalet Egyetemi Kórház Kutatási Alapja és az ETT 104/2006 sz. Pályázat támogatásával készült.

During the first 10 weeks after RTx there were a non-significant weight loss and reduction in body-mass index. Significant increases in fat mass of 1.2 kg, in body fat percentage of 2.7%, and a reduction in fat-free mass of 2.3kg ($p < 0.001$) were shown by DXA measurements. Although strong bivariable correlation ($p < 0.001$) was observed between different modalities for measuring body composition (DXA vs NIR, DXA vs BIA) after RTx, both NIR and BIA systematically underestimated body fat mass and body fat percentage. Changes in body composition cannot be estimated by simple body weight measurement and body mass index calculation, which emphasizes the importance of body composition analysis. Using DXA as reference method in the Bland-Altman modell, body composition estimates by BIA or NIR did not give reliable results in this patient population.

Key words: body composition analysis, renal transplantation, dual-energy X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance analysis, near-infrared interactance

BEVEZETÉS

Krónikus vesebetegekben a megfelelő tápláltsági állapot elérése nagy jelentőséggel bír a kedvező klinikai kimenetelben (1, 2). Vesetranszplantációt követően a testösszetétel változik: a test zsírtömege növekszik, zsírmentes tömege csökken (3). Ez alultáplált vesebetegekben a tápláltsági állapot javulását eredményezheti, míg normális testsúlyú, illetve elhízott betegeknél kedvezőtlen testsúlygyarapodáshoz vezethet.

A vesetranszplantációt követő testzsírtömeg-gyarapodás részben a perioperatív és szteroid indukálta katabolikus stresszfolyamatokkal magyarázható, részben pedig az uraemiás állapot megszűnéséből adódó jobb általános állapottal, fokozódó étvágygal és következményes fokozott kalóriabevittel (4, 5). A zsírtömeg növekedésével kialakuló obesitas jelentős probléma a vesetranszplantált betegek körében. Az elhízás fokozott rizikót jelent a késleltetett graft funkció kialakulására, lokális sebszétválásra és más posztoperatív komplikációkra is, az egyébként technikailag sikeres vesetranszplantációt követően. A túlsúlyos és az elhízott betegek körében gyakori komorbid állapotok (magas vérnyomás, cukorbetegség) jól működő allograftfunkció mellett is korai halálozáshoz vezethetnek (6-8).

Az elhízás mértékének osztályozására az Egészségügyi Világszervezet (WHO) klasszifikációja (9) alapján alkalmazott testtömeg-index (BMI = body mass index) beosztás széles körben használatos. A BMI a testtömeg és a méterben mért testmagasság négyzetének hányadosa. A testtömeg-index azonban nem minden esetben alkal-

mazható megbízhatóan az elhízás kiértékelésére, mert bizonyos körülmények között nem ad pontos képet az elhízás jellegéről. Mivel a testtömeg-index számításánál a zsírszövet mennyisége nem szerepel a képletben, a nagy és a zsírnál nagyobb fajsúlyú izomtömeggel rendelkező sportoló a BMI értéke alapján az elhízott kategóriába kerülhet. Előfordulhat az is, hogy a zsírtömeg növekedése nem jelentkezik súlytöbbletként, mivel időközben az egyén testtömegének egyéb összetevői (pl. testfolyadék, izom, csont, ásványi anyagok) mennyiségileg csökkentek. A vesetranszplantált betegek körében a testösszetétel és annak változásának ismerete hozzájárulhat egy korai célzott kezelés bevezetéséhez. A kezelés megkezdéséhez azonban pontos, megbízható testösszetétel-adatokra van szükség.

A mindennapi klinikai gyakorlatban különböző technikai módszerek alkalmazhatók a testösszetétel változásának kiértékelésére. A Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) irányelv ajánlása alapján a kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometria (DXA – dual energy X-ray absorptiometry) tekintendő a referenciamódszernek ebben a populációban (10, 11). Mivel a DXA nem érhető el széles körben a mindennapi klinikai gyakorlatban, gyakran más típusú, a testösszetétel-változást kiértékelő egyszerű eljárás alkalmazására kényszerülünk.

A bioelektromos impedancia analízis (BIA – bioelectrical impedance analysis) kis elektromos áram alkalmazásával a test individuális ellenállását határozza meg. Ezen eljárás alapelve, hogy méri a szövetek egyéni tulajdon-

ságából adódó elektromos áram ellenállását.

Az elektromos vezetőképesség alapvetően a vizsgált szövet víz és elektrolit tartalmától függ. Ott, ahol az intracelluláris folyadék elektrolittartalma nagy (izom- és kötőszövetek), ott az impedancia kicsi. A zsírszövetben és a csontban viszont, ahol alacsony az intracelluláris tér elektrolittartalma, nagy az impedancia (12). A vizsgált testen kis áramerősséget (általában 800 μ A), állandó (50 kHz) frekvenciával vagy multifrekvenciával (5–100–250–500 kHz) alkalmazva, a felhelyezett elektródák között feszültségés mérhető (ez az impedancia), aminek mértéke az elektródák közötti testösszetételtől függ. A multifrekvenciás készülékek alkalmazásával pontosabb képet kaphatunk a testösszetételről, mint a tradicionális, egyfrekvenciás BIA-val. Jelen vizsgálatunkban egyfrekvenciás (50 kHz) BIA-módszert alkalmaztunk, mely gyors, olcsó és kockázatmentes eljárás a betegek számára.

További, a testösszetétel-változás mérésére alkalmas eljárás a near-infrared interactance (NIR). Ez a technika a test százalékos zsírtartalmát méri. Közel infravörös tartományban lévő fény alkalmazásával a szövetek által elnyelt és a visszavert energia arányából következtet a testösszetételre (13). Ez a módszer egyszerű, betegágy mellett végezhető eljárás. Mindkét egyszerű technikai módszert (NIR és BIA) validálták egészséges populáción (14, 15). Az általunk alkalmazott egyfrekvenciás BIA eljárás megbízhatósága tudomásunk szerint még nem volt kiértékelve vesetranszplantált betegeken.

Jelen vizsgálatunk célja volt, hogy mérjük a testösszetétel változását a vesetranszplantációt követő első időszakban (10 hét) három különböző, a testösszetétel-változás mérésére alkalmas módszerrel, valamint, hogy meghatározzuk a BIA és NIR technikának a megbízhatóságát a DXA-hoz, mint referenciamódszerhez képest.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatunkat 2006. második felében az oslói Rikshospitalet Egyete-

mi Kórházban, Norvégiában, transzplantált betegeken végeztük. A 92 veseátültetett betegből 12 beteg nem került be a vizsgálatba gyenge általános állapotuk vagy 18 év alatti életkoruk miatt. A fennmaradó 80 betegből 71 (89%) adott írásos hozzájárulást a vizsgálatban való részvételre. A veseátültetést követően a betegek vegyes étrendet kaptak.

Immunosuppresszív terápia

Az immunosuppresszív terápia valamennyi beteg esetében indukciós és fenntartó kezeléssel állt. A betegek kezdeti nagy dózisú intravénás glükokortikoid (Solu-Medrol 580 + 80 mg) és interleukin-2 receptor ellenes monoklonális antitest (basiliximab) indukciós terápia mellett, orális glükokortikoid (prednizolon), kalcineurin inhibitor (vagy cyclosporine A vagy tacrolimus) és mycophenolate mofetil hármas kombinációjú fenntartó kezelést kaptak. A transzplantált betegek intraoperatív és a 4. posztoperatív napon részesültek basiliximab-terápiában. A fenntartó kezelés során a prednizolon adagját akut rejeckió hiányában fokozatosan csökkentettük 20 mg/nap dózissra a posztoperatív 9. napra és 10 mg/nap dózissra a posztoperatív 10–12. hétre. Az akut rejeckió epizódokat minden esetben nagy dózisú intravénás glükokortikoiddal kezeltük. A kumulatív prednizolon dózisének kiszámításakor az orális prednizolon-terápia dózisének összegét elosztottuk a beteg testsúlyával (mg/kg). Intravénás glükokortikoid esetén a methylprednizolon dózisének 1,2-szeresét felszoroztuk, és hozzáadtuk az orális prednizolon összdóziséhez.

Testösszetétel-változás mérése

A betegek testsúlyát kalibrált kórházi mérleggel, míg testösszetételüket három, különböző elven alapuló testösszetétel-változás méréseire alkalmas műszerrel (DXA, NIR, BIA) mértük a transzplantációt követően átlagosan a 7. napon (5–10 nap) és 10 héttel később (64–81 nap). Ugyanazon vizsgáló személy végezte valamennyi beteg mérését a három különböző techniká-

val. A DXA-t tekintettük vizsgálatunkban a referenciamódszernek.

Kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometria (DXA): a teljes test DXA-vizsgálata során a Lunar DPX (DXA LUNAR Corp, Madison, WI, USA) csontsűrűséget mérő szkennert használtuk, standard üzemmódban. A kapott értékek kiértékelése az „enCORE 2006” szoftverrel történt (General Electric Healthcare, V10.10, Madison, WI, USA). A DXA mérés során a teljes test oszteodenzitometriás szkennelése történt. Az így nyert abszorpciometriás adatok megadták a teljes test csont-ásványianyagtartalmát, valamint a test zsírtartalmát (body fat mass: FM), a test zsírszázalékát (body fat percentage: BF%) és a test szárazanyag-tartalmát. A zsírmentes testsúlyt (fat-free mass: FFM) a szárazanyag-tartalom és a csonttömeg összegeként számítottuk. A végső számítás során kétkompartmentű modellt (test zsírtömeg és zsírmentes tömeg) alkalmazva vizsgáltuk a testösszetétel-változást.

Near-infrared interactance (NIR): Vizsgálatunk során a FUTREX-6100/XL (FUTREX, Inc., Hagerstown, Maryland, USA) near-infrared interactance (NIR) műszert használtuk, mely nagyon pontos, az infravörös tartományhoz közeli, 938–948 nm frekvenciájú fényt használ a testösszetétel-mérés során. A Futrex eszközzel a biceps feletti zsírmennyiséget mértük, és az így kapott eredményből a megfelelő szoftver segítségével becslést kaptunk a teljes test százalékos zsírtartalmáról.

Bioelektromos impedancia analízis (BIA): A test individuális ellenállását az egyfrekvenciás TANITA TBF-300 Pro Body Composition Analyzers (Tanita Corp. Tokyo, Japan) műszerrel mértük. Ez a bioimpedancia-analízist (BIA) végző műszer abban különbözik a testfelszíni elektródákat alkalmazó többi impedanciakészüléktől, hogy a beteg mezítláb lép rá, és a négy pontos érintkezés lehetővé teszi az alsó testfél és a törzs testösszetételének mérését. Ez az eszköz elsődlegesen a test folyadékmennyiségét és a zsírmentes tömegét határozza meg, majd ezen értékekből becsli meg a teljes test zsírtar-

talmát. Az impedanciamérések a DXA és a Futrex mérések után, legalább 10 perces állást követően történtek, hogy minimalizáljuk a hirtelen felállásból és a következményes folyadékmozdulásból adódó lehetséges hibát.

Laboratóriumi adatok

A vizsgálatba bevont betegeknél éhomi, rutin klinikai laboratóriumi vizsgálat történt a testösszetétel-változás mérésének napján. A glikozilált hemoglobinn (HbA1c), szérumban: kalcium, foszfát, parathormon (PTH), karbamid-nitrogén (CN), kreatinin, albumin, C-reaktív protein (CRP), koleszterin, triglicerid, magas denzitású lipoproteinek (HDL), alacsony denzitású lipoproteinek (LDL) és lipoprotein-a (Lp-a) szintek meghatározását a Rikshospitalet Egyetemi Kórház Központi Laboratóriuma végezte standard automata technikával.

Glomerulusfiltrációs ráta (GFR)

Izotópclearance-módszerrel, ^{51}Cr -gyel jelzett EDTA (etiléndiamin-tetraecetsav) alkalmazásával értékeltük a betegek vesefunkcióját tíz héttel a vesetranszplantáció után majd testfelszínre korrigált glomerulusfiltrációs rátát számoltunk (ml/perc/1,73 m^2).

Statisztikai elemzés

Az adatok elemzésénél mediánt és százalékos megoszlást számítottunk, a minta normális eloszlását a Kolmogorov–Smirnov-tesztel vizsgáltuk. Az alapadatok és a 10 hetes kontroll eredmények összehasonlítására a Wilcoxon rangösszeg próbát (rank sum test) alkalmaztuk, a változást a kiinduló értékhez viszonyítottuk. Korrelációs együtthatóval írtuk le az összefüggés erősségét a különböző műszerek által mért eredmények között, valamint a Bland–Altman-moddal értékeltük a NIR és BIA technikák mérési megbízhatóságát a DXA-hoz, mint referenciamódszerhez képest (16). A modell ugyanazon a beteg alkalmazott, két különböző eljárás eredményének a különbségét ábrázolja az Y tengelyen, a mérések átlagával

szemben az X tengelyen. A módszerek megegyezésének 95%-os megbízhatósági határait az átlagos különbséggel és a különbségek ± 2 standard deviációjával becsültük. Statisztikailag szignifikánsan eltérőnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A számításokhoz az SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programot használtuk.

EREDMÉNYEK

Demográfia

A betegek demográfiai, klinikai és biokémiai adatait az 1. és a 2. táblázat tartalmazza. Valamennyi beteg a kaukázusi rasszba tartozott. A vizsgálatunkban bevont nők között nyolc nő (36%) volt postmenopausában. A betegek 68%-a szorult átlagosan 10 hó-

napig krónikus hemo- és/vagy peritonealis dialízisre a vesetranszplantáció előtt, a többiek preemptív transzplantációban részesültek. Normális testtömeg-indexet ($BMI = 18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$) mértünk a betegek 49%-ánál, míg a betegek másik fele túlsúlyos ($BMI > 25,0$) volt röviddel a transzplantáció után mérve. Egy beteg volt alultáplált ($BMI < 18,5$).

1. táblázat. Demográfiai és klinikai alapadatok

	Teljes populáció ($n=71$)	Férfi ($n=49$)	Nő ($n=22$)	p érték
Életkor (év)	52,8 (22–78)	54,5 (22–75)	48,3 (32–78)	0,225
Testmagasság (cm)	174 (150–197)	178 (153–197)	164 (150–175)	<0,001
Testtömegindex (BMI) (kg/m^2)	25,6 (16,3–38,8)	25,8 (20,2–38,8)	25,1 (16,3–31,8)	0,527
Korábbi vesetranszplantáció	15 (21%)	9 (18%)	6 (27%)	0,530
Dialíziskezelés	48 (68%)	15 (31%)	8 (36%)	0,632
Dialízis időtartama (hónap)	10,0 (0–69)	10 (0–69)	10,5 (0–41)	0,660
Diabetes mellitus	7 (10%)	7 (14%)	0	0,007
Kumulatív prednisolon-dózis alapméréskor (mg/kg)	15,2 \pm 5,9 (7,0–43,2)	13,7 \pm 4,5 (7,0–30,4)	18,5 \pm 7,3 (8,7–43,2)	0,001
Kumulatív prednisolon-dózis kontroll méréskor (mg/kg)	40,5 \pm 18,8 (13,6–98,7)	38,3 \pm 18,2 (13,6–98,7)	45,6 \pm 19,5 (26,2–98,0)	0,012
Akut rejeckció	20 (28%)	13 (27%)	7 (32%)	0,647
Cytomegalovírus-infekció	35 (49%)	23 (47%)	12 (55%)	0,553

A táblázatban lévő adataink mediánként (terjedelemmel), valamint abszolút számként (százalékos megoszlással) vannak feltüntetve

2. táblázat. Betegeinken végzett biokémiai vizsgálatok ($N=71$)

Biokémiai vizsgálatok	Alapméréskor		10 héttel később		p érték
	Medián (terjedelem)		Medián (terjedelem)		
HbA1c (%)	5,3	(4,3–7,7)	5,5	(4–8)	0,047
Kalcium (mmol/l)	2,2	(1,8–2,5)	2,3	(1,9–3,2)	<0,001
Foszfát (mmol/l)	1,6	(0,3–3)	0,9	(0,4–2,4)	<0,001
Karbamidnitrogén (mmol/l)	20,9	(4,9–39,1)	9	(4,3–35)	<0,001
Kreatinin (μmol/l)	545	(46–1245)	130	(47–975)	0,001
Albumin (g/l)	41	(25–50)	41	(33–49)	0,033
C-reaktív protein (mg/l)	2,3	(1–89)	1,9	(1–21)	0,403
Koleszterin (mmol/l)	4,4	(2–9,4)	5,9	(1,2–10,1)	0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,6	(0,4–5)	1,8	(0,5–9,4)	0,259
HDL (mmol/l)	1,3	(0,8–3,9)	1,5	(0,9–4)	<0,001
LDL (mmol/l)	2,5	(0,7–6,7)	3,5	(1,1–7,2)	<0,001
Lp(a) (mg/l)	241,5	(60–2480)	268	(60–1890)	0,038
PTH (pmol/l)	23,8	(0,9–171,9)	10,9	(0,9–57,7)	<0,001
GFR (ml/min/1.73 m)			52,7	(32–82)	

Wilcoxon test

Testösszetétel-változás

A 3. táblázat tartalmazza a testösszetétel-változások eredményeit a transzplantáció után és 10 héttel később. A DXA vizsgálat eredményei alapján a transzplantációt követő első 10 hétben a testsúly, és a testtömeg-index szignifikáns csökkenése nélkül, a test zsírtartalmában (1,2 kg) és a test-zsírszázalékában (2,7%) szignifikáns növekedés, míg a zsírmentes súlyban szignifikáns csökkenés (2,3 kg) mutatkozott ($p < 0,001$). A bioimpedancia-analízis a testösszetétel szignifikáns változását mutatta a transzplantációt követő első 10 hét során. A NIR technikával mérve egyedül a zsírmentes tömeg esetében kaptunk szignifikáns változást az alapadatok és a 10 hetes kontroll eredményeinek összehasonlításakor.

A testösszetétel meghatározására alkalmas módszerek összehasonlítása

Erősen szignifikáns összefüggést kaptunk a korreláció során a testösszetétel-változás (zsírtömeg, zsírtömeg-százalék, zsírmentes tömeg) mérésekor a BIA vagy NIR vs. DXA között (4. táblázat). Tíz héttel a transzplantáció után a korrelációs együttható minimálisan növekedett a NIR-DXA között, míg jelentősen csökkent, de továbbra is szignifikáns maradt a BIA-DXA között.

A Bland-Altman modell eredményeit a mérési módszerek 95%-os megbízhatósági határaival az 5. táblázat tartalmazza. A modell alapján egyezést egyedül a DXA és a NIR módszer alaptermérései között találtunk szignifikáns mérési eltérés, mérési hiba

($p < 0,05$) volt megfigyelhető a 10 hetes kontrollmérésnél, valamint a DXA és a BIA alap- és 10 hetes mérései között. A test zsírtartalmának mérési eltéréseit a NIR és BIA vs. DXA között az 1. és 2. ábrán ábrázoltuk.

MEGBESZÉLÉS

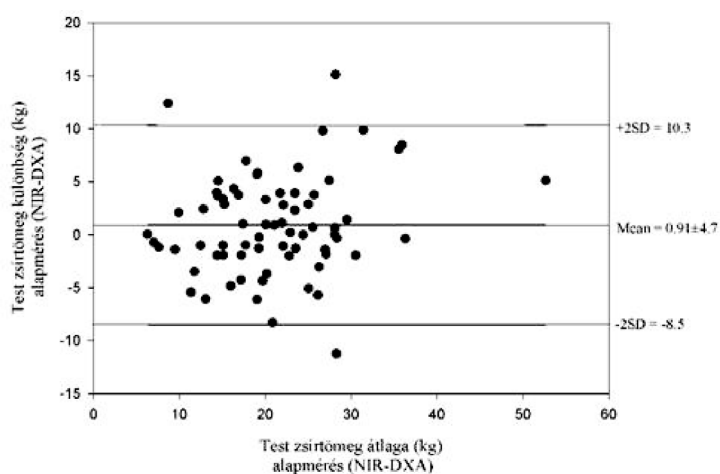
Vizsgálatunkban a testösszetétel változását (zsírtömeg, zsírtömeg-százalék, zsírmentes tömeg) mértük vese-transzplantált betegeken a mindennapi klinikai gyakorlatban elérhető módszerekkel. Kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometriát, bioelektromos impedancia analízist és near-infrared interactance technikát használtuk, majd vizsgáltuk a módszerek megbízhatóságát a testösszetétel-változás mérésére.

3. táblázat. Testösszetétel-változások röviddel a transzplantáció után és 10 héttel később

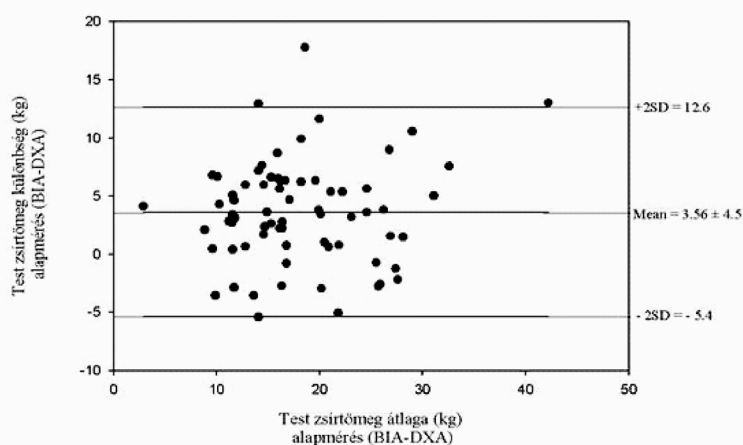
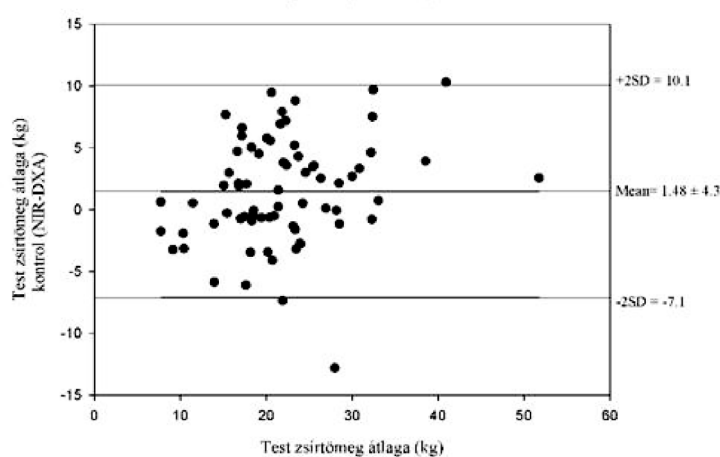
	Alapmérés kor		10 héttel később		p érték
	Medián	(terjedelem)	Medián	(terjedelem)	
DXA (N = 71)					
Zsírm entes tömeg (kg)	56,8	32,1–91,3	54,5	30,4–81,3	<0,001
Test zsírtartalom (kg)	21,5	6,3–55,2	22,7	7,5–53,1	<0,001
Test zsírszázalék (%)	26,1	9,0–51,1	28,8	10,7–52,3	<0,001
NIR (N = 71)					
Zsírm entes tömeg (kg)	58,8	32,6–81,4	57,9	33,6–84,5	0,013
Test zsírtartalom (kg)	20,7	2,5–50,1	21,4	7,4–50,5	0,296
Test zsírszázalék (%)	26,8	3,3–44,5	27,6	10,3–45,8	0,251
BIA (N = 71)					
Zsírm entes tömeg (kg)	61,1	34,8–91,4	58,8	30,4–85,1	<0,001
Test zsírtartalom (kg)	18,1	2,9–42,2	20,7	7,8–46,1	<0,001
Test zsírszázalék (%)	23,3	12,7–39,2	25,1	13,4–43,7	<0,001

4. táblázat. A testösszetétel meghatározására alkalmas módszerek (NIR, BIA) összehasonlítása a DXA-val röviddel a transzplantáció után és 10 héttel később

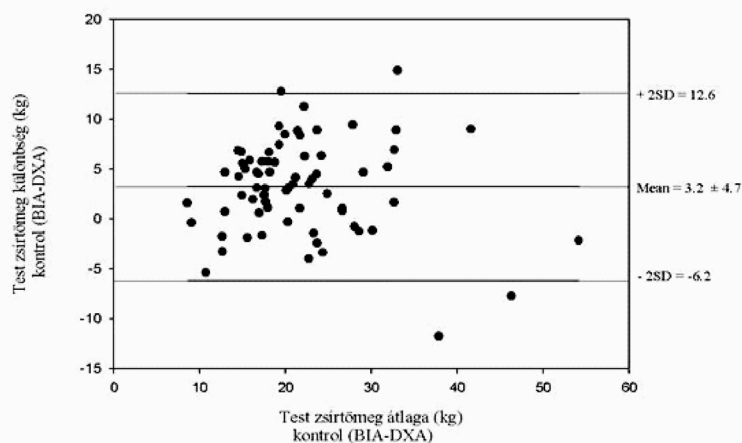
Teljes populáció (N=71)	Test zsirszázalék		Test zsirtartalom		Zsirmentes tömeg	
	Korrelációs együttható (β)	p érték	Korrelációs együttható (β)	p érték	Korrelációs együttható (β)	p érték
Alapméréskor						
NIR vs. DXA	0,77	<0,001	0,84	<0,001	0,89	<0,001
BIA vs. DXA	0,78	<0,001	0,85	<0,001	0,92	<0,001
10 héttel később						
NIR vs. DXA	0,78	<0,001	0,86	<0,001	0,92	<0,001
BIA vs. DXA	0,79	<0,001	0,43	<0,001	0,64	<0,001



1. ábra. A NIR-DXA közötti megegyezés kiértékelése a Bland-Altman analízis alapján, a teljes populáció zsírtömegének mérésekor, közvetlenül a transzplantáció után és 10 héttel később



2. ábra. A BIA-DXA közötti megegyezés kiértékelése a Bland-Altman analízis alapján, a teljes populáció zsírtömegének mérésekor, közvetlenül a transzplantáció után és 10 héttel később



4. táblázat. A különböző vizsgálati módszerek eredményeinek összehasonlítása a Bland–Altman modell segítségével

Teljes populáció (N=71)	Test zsírtartalom (kg)	Test zsírszázalék (%)	Zsírmentes tömeg (kg)
	Átlagos különbség± SD (meg egyezés 95%-os határa)	Átlagos különbség± SD (meg egyezés 95%-os határa)	Átlagos különbség± SD (meg egyezés 95%-os határa)
<i>Alapmérés</i>			
NIR vs. DXA	0,91 ± 4,7 (–8,5–10,3)	0,50 ± 5,8 (–11,1–12,1)	–0,12 ± 5,2 (–10,5–10,3)
BIA vs. DXA	3,56 ± 4,5 (–5,4–12,6)*	4,0 ± 5,5 (–7,0–15,0)*	–2,64 ± 4,9 (–12,4–7,2)*
<i>10 héttel később</i>			
NIR vs. DXA	1,48 ± 4,3 (–7,1–10,1)*	1,73 ± 5,2 (–8,7–12,1)*	–1,17 ± 4,3 (–9,8–7,4)*
BIA vs. DXA	3,2 ± 4,7 (–6,2–12,6)*	4,25 ± 5,3 (–6,3–14,8)*	–2,5 ± 4,6 (–11,7–6,7)*

* Az átlagos különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$)

Eredményeink igazolták a vesetranszplantációt követő korai testösszetétel-változás kialakulását (5, 17). A transzplantáció után 10 héttel a test zsírtartalma és a test zsírszázaléka szignifikánsan nőtt, míg a zsírmentes súly szignifikánsan csökkent. Ezen változások leginkább a glükokortikoid-terápia nemkívánatos mellékhatásaként (18, 19) és a vesetranszplantáció utáni korai időszakban jelentkező immobilizációval, a fizikai aktivitás hiányából adódó izomszövetvesztéssel (4) magyarázhatók.

A Bland–Altman-modellnél az átlagos különbségek értéke minél inkább közelít a nullához, annál nagyobb az egyezés a két módszer között. Vizsgálatunkban a modell jelentős mérési eltéréseket igazolt a vizsgált módszerek között, a DXA-t tekintve standard metodusnak. Mind a NIR, mind a BIA alábecsülte a test zsírtartalmában és a test-zsírszázalékában bekövetkező növekedést.

A BIA mérési eltéréseinek hátterében a bioelektromos impedancia analízis technikai sajátossága és a vesetranszplantációt követő, átmeneti folyadékhiány-zavar állhat. A BIA a test folyadékmennyiségéből a zsírmentes súlyt határozza meg, és ezen értékből becsli a teljes test zsírtartalmát. Tekintettel a testösszetételben bekövetkező változásokra, a BIA alkalmazásakor megbízhatóbb eredményt kaptunk a transzplantációt követő 10. héten, mint alapméréskor. Ezt a kielégítő vesefunkcióval ($GFR = 53 \text{ ml/min/1,73m}^2$) és következményes folyadék- és ionháztartás egyensúllyal magyarázzuk. Irodalmi adatok

alapján a túlhidrált, oedemás állapotokban sem növekedik a relatív hibák száma a DXA-nál a testösszetételben bekövetkező változások kiértékelésénél, annak ellenére, hogy a DXA a zsírmentes tömeg folyadékmennyiségét egységesen számítja ($0,732 \text{ liter víz/zsírmentes testtömeg kg}$) (20, 21).

Mind a NIR, mind a DXA elsődlegesen a test zsírtartalmát becsüli, de NIR technika egyetlen testrégió, a felkar vizsgálatával méri a testösszetételt. A transzplantáció után, az immun-suppresszív terápia részeként adott exogén glükokortikoidok okozta cushingoid típusú elhízás miatt, a végtagokon történő testösszetétel mérés félrevezető lehet. Ezért a NIR módszer nem minden esetben jelzi a teljes test összetételében bekövetkező változásokat (15).

A NIR-nek és a BIA-nak a DXA-hoz viszonyított mérési eltéréseinek további oka lehet, hogy mindkét vizsgálati módszer kétkompartmentű modellként ábrázolja a testet, feltételezve, hogy a szervezet ásványianyag-tartalma és csonttömege minden vizsgált alanyban azonos. Ezzel szemben a renalis osteodystrophia jelenléte gyakori a vesebetegek között és további kifejezett csontvesztés figyelhető meg a vesetranszplantációt röviddel követően. A vizsgált módszerek közül egyedül a DXA képes a csont ásványianyag-tartalmának mérésére.

Vizsgálatunkban az utánkövetési idő relatíve rövid volt, ezért a transzplantációt követő testösszetétel változások hosszú távú klinikai jelentőségének megítélésére nem volt lehetőségünk. Tekintettel arra, hogy a vese-

transzplantációk többsége akut beavatkozás, a méréseket nem tudtuk közvetlenül a transzplantáció előtt elvégezni. Vizsgálatunkban a testösszetétel mérések átlagosan 7 nappal a vesetranszplantáció után történtek, amikor a test folyadékegyensúlya már rendeződik a jól funkcionáló vese graftnak köszönhetően. Ezen betegekben a vesetranszplantáció előtt a vesefunkciók beszűkülésével nagyobb a hajlam a túlhidrátságra és az ödéma képződésére. Így egy héttel a transzplantáció után elvégzett testösszetétel mérések során, a javuló vesefunkció miatt, pontosabb képet kaphattunk a betegek szárazanyag-tartalmáról, ideális testsúlyáról.

KÖVETKEZTETÉS

Vizsgálatunk igazolta, hogy röviddel a vesetranszplantáció után jelentősen növekszik a test zsírtömege és csökken a zsírmentes tömege, érdemi testsúlyváltozás nélkül. A testösszetételben megfigyelt szignifikáns változások nem észlelhetők a testtömeg-index számításával, ami alátámasztja a testösszetétel vizsgálatok jelentőségét.

Ezen betegcsoportban a kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometriát, mint referencia módszert alkalmazva, a near-infrared interactance (FUTREX-6100/XL) és a bioelektromos impedancia analízis (Tanita TBF-300) módszer kevésbé bizonyult megbízhatóknak a vesetranszplantált betegek testösszetétel-változásának meghatározására.

Irodalom

1. Clinical practice guidelines (NKF DOQI) for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:58-59.
 2. Kakiya R., Shoji T, Tsujimoto T, et al. Body fat mass and lean mass as a predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney International* 2006; 70:549-556.
 3. Isiklar I, Akin O, Nitron EA: Effects of renal transplantation on body composition. *Transplant Proc* 1998; 30:831-832
 4. van den Ham E, Kooman JP, Maarten HI, et al. Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation*. 2000; 69:1591-1598.
 5. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:349-353.
 6. Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ, et al. Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59:631-647.
 7. Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB, Tzakis AG, Hakala TR, Starzl TE. Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49:387-389.
 8. Orofino L, Pascual J, Quereda C, Burgos J, Marcen R, Ortuno J. Influence of overweight on survival of kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:855.
 9. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Org., 1997
 10. National Kidney Foundation/DOQI. National Kidney Foundation/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:34-35.
 11. Kerr PG, Strauss BJ, Atkins RC: Assessment of the nutritional state of dialysis patients. *Blood Purif* 1996; 14:382-387.
 12. Salmi JA: Body composition assessment with segmental multifrequency bioimpedance method. *Journal of Sports Science and Medicine* 2003; 2:1-29.
 13. Lukaski HC: Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:537-556.
 14. Conway JM, Norris KH, Bodwell CE: A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1123-1130.
 15. Jebb SA, Cole TJ, Doman D, et al: Evaluation of the novel Tanita body-fat analyser to measure body composition by comparison with a four-compartment model. *Br J Nutr* 2000; 83:115-122.
 16. Bland M, Altman D: Statistical methods for assessing agreement between methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-310.
 17. Hart PD, Wilkie ME, Edwards A, et al: Dual energy X-ray absorptiometry versus skinfold measurements in the assessment of total body fat in renal transplant recipients. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47:347-352.
 18. Danovitch GM: Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation, in Danovitch GM (eds): *Handbook of kidney transplantation*. Boston: Little, Brown and Compagny, 1992, pp 67.
 19. Steiger U, Lippuner K, Jensen EX, et al: Body composition and fuel metabolism after kidney grafting. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:809-816.
 20. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, et al: Dual-energy X-ray absorptiometry for total body and regional bone-mineral and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1106-1112.
 21. Pietrobelli A, Wang Z, Formica C, et al: Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration. *Am J Physiol* 1998; 274:808-816.
-

Az IgA-nephropathia hazai jellemzői és a progresszióját meghatározó tényezők vizsgálata – adatbáziskezelő rendszer segítségével

The national characteristics of IgA nephropathy and investigation of risk factors determining progression – using a database system

Doktori értekezés tézisei

Vas Tibor

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2008; 12 (2):65–71.



SAKMAI ÖNÉLETRAJZ

Dr. Vas Tibor 1972. augusztus 26-án született Siklóson, nőtlen. Édesapja agrármérnök, édesanyja pedagógus. Középiskoláit a Pécsi Nagy Lajos gimnáziumban végezte, 1990-ben érettségizett kitűnő eredménnyel. Orvostudományi tanulmányait a Pécsi Orvostudományi Egyetemen folytatta. 1994-ben tudományos diákköri hallgatóként kezdett foglalkozni az IgA nephropathia kialakulásával és a betegség progresszióját meghatározó tényezők vizsgálatával. 1995-ben Rektori Tudományos Diákköri Pályamunkáját első díjjal tüntették ki, 1996-1997-es tanévben Demonstrátori ösztöndíjat nyert. 1998-tól PhD ösztöndíjasként folytatta kutatómunkáját. Szűkebb érdeklődési területe az IgA nephropathia patogenezise és a progresszióját meghatározó tényezők vizsgálata.

1997-től vesz részt a klinika fekvő és járóbeteg ellátásában, valamint a belgyógyászati propedeutika, az anyagcsere betegségek és a nephrológiai tantárgy oktatásában. Belgyógyászat szakvizsgáját 2005 májusában szerezte, jelenleg nephrológiai szakvizsgára készül. Német és angol nyelvből középfokú állami nyelvvizsgával rendelkezik.

Tagja a Magyar Nephrológiai Társaságnak, a Magyar Hypertonia Társaságnak, a Magyar Diabetológiai Társaságnak, a Magyar Haemorrheológiai Társaságnak, valamint az Európai Nephrológiai Társaságnak.

Szerzője, ill. társszerzője 10 angol és 16 magyar nyelvű közleménynek, 50 magyar, 35 angol nyelvű kongresszusi előadásnak és posternek, egy nephrológiai tankönyvfejezetnek társszerzője.

Levezetési cím:

Dr. Vas Tibor
Pécsi Tudományegyetem, II.sz. Belgyógyászati
Klinika és Nephrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM, 24 órás vérnyomás-monitorozás (ambulatory blood pressure monitoring)
ACE, angiotenzinkonvertáz enzim
ACEi, angiotenzinkonvertáz enzim inhibitor
AGE, előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end products)
BMI, testtömegindex (body mass index)
CCB, Ca-csatorna-blokkolók
CML, N-carboxymethyl-lysine
CRP, C-reaktív protein
cTI, computer asszisztált tubulointerstitialis index
TI, tubularis index
GI, glomerularis index
VI, vascularis index
GN, glomerulonephritis
IgAN, IgA-nephropathia
NS, nem szignifikáns
OGTT, orális glükóztolerancia teszt
qGSI, kvalitatív glomeruloscleroticus index
SD, standard deviáció
TBARS, tiobarbitursav reaktív szubsztanciák (thiobarbituric acid reactive substances)

Klinikai Doktori Iskola Vezető: Prof. Dr. Nagy Judit

Témavezetők: Dr. Nagy Judit és Dr. Kovács Tibor

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok témavezetőmnek és legfőbb oktatómnak Prof. Dr. Nagy Juditnak a szakmai irányításért, az általa nyújtott emberi segítségért. Hálával tartozom azért is Professzor Asszonynak, mert személyesen példát mutatott orvosi elhivatottságból, magatartásából és hallatlan munkabírásiával – példaképül szolgálva – sokszor átsegített a csüggedés óráin.

Hasonló hálával és tisztelettel adózom Prof. Dr. Wittmann Istvánnak klinikánk intézetvezetőjének módszertani útmutatásaiért, a szakirodalom kezelésével kapcsolatos tanácsaiért és különösen az oxidatív stressz témakörében adott igen jelentős, gyakorlati segítségéért, útmutatásaiért.

Köszönetemet fejezem ki másik témavezetőmnek, Dr. Kovács Tibor Tanár Úrnak, aki a klinikán töltött kezdő éveim óta felkarolt, szakmai és baráti segítségét élvezhettem, dolgozatom elkészítéséhez fontos – gyakran kritikus – észrevételeivel hatékony segítséget nyújtott.

Köszönettel tartozom Dr. Wagner Zoltánnak az oxidatív stressz és glikációs végtermékek szérumszintjének IgAN-s betegekben történő méréseiért, Dr. Varga Zsuzsának az LDL oxidatív rezisztenciájával kapcsolatos mérésekért.

Köszönettel tartozom Dr. Degrell Péter Adjunctus Úrnak a patológia, nephropatológia területén nyújtott szakmai segítségéért, az IgAN-s betegek vesebiopsiás mintáinak részletes, tudományos feldolgozásáért, mellyel időt és fáradozást nem kímélve lehetővé tette a szövettani elváltozások és az IgAN progressziójával kapcsolatos vizsgálataink elvégzését.

Köszönöm Dr. Schmelcz Matildnak, hogy már egyetemista koromban biztató szavakkal támogatott és mint kezdő orvost hasznos tanácsokkal látott el.

Hálás vagyok Dr. Póty Lászlónak a statisztikai analízis és informatika terén nyújtott segítségért. Köszönettel tartozom Dr. Szelestei Tamásnak, Dr. Pintér Istvánnak, Dr. Wagner Lászlónak, és Dr. Mazák Istvánnak a szakmai javaslatokért, észrevételekért. Továbbá köszönet illeti Dr. Sámikné Varga Ilonát, Heitmanné Lendvai Anikót, Bodor Enikőt.

BEVEZETÉS

Az IgA-nephropathia (IgAN) – melyet leírójáról az irodalomban Berger kórnak is neveznek – a leggyakoribb primer glomerulonephritis. Bármely életkorban elkezdődhet, de leggyakoribb fiatal felnőttekben. Diagnózisa csak a vesebiopsiás minta immunhisztológiai vizsgálatával állítható fel. Az IgAN progressziója lassú, de a betegek 30–40%-a a diagnózis felállítása után 20 évvel már vesepótló kezelésre szorul. Ezért igen nagy jelentőségű a betegség progressziójához hozzájáruló lehetséges tényezők vizsgálata, korai felismerése.

Az IgAN viszonylag lassú progressziója miatt a betegek éveken, évtizedeken keresztül járnak gondozásra, ellenőrzésre, melynek során a kórlefollyásra vonatkozó igen jelentős mennyiségű adat gyűlik össze. Ennek az évtizedeken át növekvő mennyiségű adatnak a feldolgozása, átláthatóvá tétele vetette fel egy olyan adatbázis-kezelő rendszer létrehozásának gondolatát, melynek segítségével az adatok tárolásán túl azok tetszőleges feltételek szerinti visszakeresése, összesítése és egyéb, pl. statisztikai programcsomagok számára történő könnyű továbbíthatósága, matematikai analízise válik lehetővé. Ezért célul tűztük ki, hogy az IgAN-s betegek minden rendelkezésre álló orvosi dokumentációját felhasználva olyan számítógépes adatbázist hozunk létre, amely ezt a munkát lényegesen gyorsabbá, biztonságosabbá

és áttekinthetőbbé teszi. 2006. novemberéig 287 IgAN-s beteg orvosi dokumentációját dolgoztuk fel ilyen módon. Az adatbázist továbbra is folyamatosan bővítjük.

Az adatbázis felépítése. Az adatbázis minden betegre vonatkozóan egy statikus adatlapból és egy több táblából álló ún. változó adatlapból áll, melyek a folyamatosan kiegészülő, következő adatokat tartalmazzák:

Statikus adatlap: Tartalmazza a személyi adatokat, az első tünetek jelentkezésének évét, az IgAN diagnosztikájának (vesebiopsia) évét, a beteg anamnézisének, a követés alatt fellépő társbetegségeket és azok kezdetének évét. Folyamatosan rögzíti a beteg rizikófaktorait, valamint családi anamnézisének.

Változó adatlap (minden bentfekvés, vagy ambuláns megjelenés alkalmával): Anamnesztikus adatokban bekövetkező változások, vitális paraméterek, laboratóriumi vizsgálatok (teljes vérből és szérumból), vizeletvizsgálatok eredményei, vesefunkciós vizsgálatok, diagnosztikus és eszközös vizsgálatok, az aktuális gyógyszerelésre, diétára vonatkozó adatok.

HIPOTÉZIS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

1. A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai. Munkánk az első nagy beteganyag adatbázisán alapuló hazai felmérés az IgAN epidemiológiájáról, jellegzetességei

ről. Az IgAN adatbázis segítségével arra kerestünk választ:

- milyen gyakorisággal észlelhető a kórkép a vesebiopsiás mintákban
- a betegek életkorának megoszlása a betegség diagnosztikájának idején
- a betegség jelentkezésekor észlelt klinikai tünetek gyakorisága, megoszlása

2. Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata

a) *A visszatérő húgyúti infekciók.* A nyálkahártya csökkent védekezőképessége miatt feltételezhető, hogy a tünetekkel járó, vagy tünetmentesen zajló chronicus húgyúti infekciók, vagy szignifikáns bakteriuriák veszélye fokozottabb, előfordulásuk gyakoribb IgAN-ban és a tubulointerstitium károsításával hozzájárulhatnak az IgAN progressziójához. A következő kérdésekre kerestünk választ:

- Milyen gyakori a szignifikáns bakteriuria és a húgyúti infekció az IgA NP-s betegek körében?
- Melyek a jellemző kórokozók?
- Milyen arányban okoznak tüneteket a húgyúti infekciók?
- Befolyásolják-e a húgyúti infekciók a betegség progresszióját?
- Célzott antibiotikus kezeléssel kivédhető-e a húgyúti infekciónak az IgAN progressziójára gyakorolt kedvezőtlen hatása?

b) Tonsillectomia Az IgAN-s betegek gyakori felsőlégúti infekciója, melyet sokszor macroscopos haematuria is kísér, valamint a betegek körében is megfigyelt krónikus tonsillitisek gyakorisága felvetette a tonsillák lehetséges szerepét a kórkép patogenezisében. A tonsillectomia a krónikus antigénforrás eliminációjával kedvező hatású lehet az IgAN progressziójára. Vizsgálatainkkal arra kerestünk választ, hogy a tonsillectomia befolyásolja-e a betegség kórlefolását?

c) A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója. A magas vérnyomás korai felismerése és hatékony terápiája különösen fontos krónikus glomerulonephritisekben, így IgA-nephropathiában is, hiszen a hypertonia és a vesebetegségek progressziója közötti kapcsolat régóta ismert. Az ABPM-el végzett vizsgálataink során nyert adatok elemzésével a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Különböznek-e egymástól az ABPM során kapott 24 órás vérnyomásátlagok és az eseti vérnyomásértékek az IgAN-s betegekben?
- Megtartott-e a diurnális ritmus az IgAN-s betegek körében?
- Milyen gyakori a fehérköpeny jelenlég előfordulása IgAN-s betegekben?
- Milyen hatékony az antihypertenzív terápia az IgAN-s betegekben.
- Van-e kapcsolat az ABPM-el kapott eredmények (a fehérköpeny-hypertonia fennállása, a diurnális ritmus hiánya vagy megléte stb.) és az IgAN progressziója között?

d) Az eltérő hatásmechanizmusú és hatástartamú antihypertenzív készítmények és az IgA nephropathia progressziója. Az angiotenzin convertáló enzim inhibitorok (ACEi) és a nem dihidropiridin kalcium-csatorna blokkolók (CCB) különösen előnyösek a hypertonia kezelésében, mert renoprotektív hatásuk nagyobb, mint a más hatástani csoportba tartozó, de a szisztémás vérnyomást ugyanolyan hatékonyan csökkentő antihypertenzív szereké. A hosszú hatású (naponta 1-2-szer adandó) szereknek számtalan előnye van a rövid hatású (naponta

3-4x adandó és a vizsgálat idején még széleskörűen alkalmazott) készítményekkel szemben: nő a betegek compliance, egyenletesebb a gyógyszerhatás, melynek következtében a célszervkárosodás mértéke is csökkenhet. A következők vizsgálatát tűztük ki célul:

- a rövid és a hosszú hatású ACEi és CCB szerek vérnyomáscsökkentő hatásának összehasonlító vizsgálata ugyanazon betegekben
- a rövid és hosszúhatású ACEi és CCB szerek renoprotektív hatásának összehasonlítása.

e) Oxidatív stressz és nem-enzimatisz glikáció kapcsolata IgAN-ban.

A nem enzimatisz glikáció során a szervezetben előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) keletkeznek, melyek fontos szerepet játszanak a vesebetegségek, így feltehetően az IgAN progressziójában is. Az AGE-k, így egyik képviselőjük, az N-karboximetil-lizin (CML) is, oxidatív stressz során képződnek, de szérumszintjük emelkedhet csökkent elimináció (csökkent vese-funkció) során is. Arra kerestünk választ, hogy milyen mértékű a nem enzimatisz glikáció folyamata IgAN-ban (a keringő fluoreszáló AGE termékek és a szérum CML szintjének mérésén keresztül), valamint az oxidatív stressz nagysága (TBARS)?

f) Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és az IgAN progressziója.

Az IgAN szöveti képe a fénymikroszkópos vizsgálatok alapján nem egységes: a minimális laesiótól kezdve a leggyakoribb fokális mesangialis proliferatív glomerulonephritisen (GN) keresztül a diffúz proliferatív, akár félholdas GN-ig minden forma előfordulhat. Vizsgálatainkban a következő kérdésekre kerestünk választ, hogy

- az IgAN különböző hisztomorfológiai variánsai, és a vese funkcionális állapota között van-e kapcsolat a vesebiopsia idején?
- A vese-funkció változása és a szövet-tani elváltozások között milyen kapcsolat áll fenn?

g) A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója

A metabolikus szindróma részei egyenként is fokozott cardiovascularis kockázatot jelentenek, együttes hatásuk még fokozottabb veszélyt jelent. A vesebetegségek progressziójára gyakorolt hatásuk azonban nem volt ismert vizsgálataink megkezdésekor. Arra kerestünk választ, hogy

- milyen a metabolikus szindróma és egyes komponenseinek előfordulási gyakorisága IgAN-s betegekben?
- a metabolikus szindróma, vagy egyes komponensei külön is befolyásolják-e az IgAN progresszióját?

MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK

A KLINIKÁNKON GONDOZOTT IgAN-S BETEGEK EPIDEMIOLÓGIAI ADATAI

A klinikánkon 2002-2005 között végzett vesebiopsiák adatainak feldolgozása alapján a vesebiopsiák 17,5%-ban, a primer glomerulonephritisek 32,4%-ában találtunk IgAN-t, ez a vizsgált időszakban összesen 61 újonnan felismert IgAN-s beteget jelent. Az adatbázisunk jelenleg összesen 287 beteg (209 férfi, és 78 nő) adatait tartalmazza, tehát a nő / férfi arány 1 / 2,68. Az átlagos követési idő 12 7 évnek bizonyult.

Az IgAN-s betegek megoszlása életkoruk alapján a vesebiopsia idején a következő volt: 0-20 év, n=37 (12,89%), 21-30 év, n=76 (26,48%), 31-40 év, n=78 (27,17%), 41-50 év, n=57 (19,86%), 50-60 év, n=30 (10,45%), 61-70 év, n=6 (2,10%), 71-80 év, n=3 (1,05%).

A diagnózis idején ismert hypertoniás 99 (34,49%) beteg, eddig nem ismert, de a diagnóziskor hypertoniás 20 (6,97%) beteg volt, nem volt hypertoniás 168 (58,54%) beteg.

A betegség diagnózisakor intermitáló macroscopos haematuriát 35 esetben, microscopos haematuriát enyhe proteinuriával 219 esetben, nephroticus mértékű proteinuriát 21 esetben észleltünk. Sem haematuriát, sem proteinuriát nem találtunk 12 beteg esetében.

A betegeknek klinikánkon való első jelentkezésekor megtartott vesefunkció (kreatininclearance > 90 ml/min) 135 esetben volt észlelhető, 60-90 ml/min közötti kreatininclearance értéket 97, 30-60 ml/min közötti értéket 41, 15-30 ml/min közötti értéket 8 esetben észleltünk. Az első találkozásakor 6 beteg vesefunkciója volt 15 ml/min alatt.

AZ IgAN PROGRESSZIÓJÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA

a) *A visszatérő húgyúti infekciók.* Az ambuláns vizsgálatok során (3-6 havonta) az aktuális panaszoktól függetlenül vizeletbakteriológiai vizsgálat is történt. A betegek 25%-ban észleltünk szignifikáns bakteriuriát, melynek döntő többsége lárváltan jelentkezett. A megfigyelési idő (átlag 8,42 év) alatt a húgyúti infekción átesett csoportban antibiotikum-kezelés mellett nem fokozódott a vesebetegség progressziója a kontrollcsoportéhoz viszonyítva.

b) *Tonsillektomia.* Krónikus tonsillitisek miatt tonsillektomián átesett és át nem esett betegek kórlefolását vizsgáltuk retrospektív módon. A vesebiopsiától a kreatininclearance értékének a normálérték alá történő csökkenéséig és a végstádiumú veseelégtelenség eléréséig eltelt idő mindkét esetben hosszabb volt a tonsillektomián átesett betegekben, de nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Cox regresszióanalízis során a kezdeti kisebb mértékű fehérjeürítésnek és a tonsillektomiának volt szignifikáns hatása a kreatininclearance normálérték alá csökkenéséig eltelt időre. A végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt vizsgálva a tonsillektomiának már nem volt kimutatható kedvező szignifikáns hatása.

c) *A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója.* 126 IgAN-s beteg vérnyomását vizsgáltuk. A vérnyomásméréseknél Meditech ABPM 02-03 típusú vérnyomásmérő monitorokat használtunk. Az IgAN-s betegekben az eseti vérnyomásértékek átlaga magasabb volt, mint az ABPM-el mért 24 órás, nappali és éjszakai vér-

nyomásértékek átlaga. A normotenzív betegek 82%-a „dipper” volt (41/55), a hypertoniás IgAN-s betegek 93%-a (66/71) azonban non-dippernek bizonyult. Tíz normotenzív IgAN-s betegnél, akik az eseti vérnyomásmérések alapján hypertóniásnak bizonyultak, ABPM-el szignifikánsan alacsonyabb, gyakorlatilag normális vérnyomásátlagokat észleltünk. A „fehérköpeny” effektust 14 kezelt hypertoniás betegnél is észleltük.

d) *Az eltérő hatásmechanizmusú és hatástartamú antihypertensív készítmények és az IgA nephropathia progressziója.* Olyan IgAN-s betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiknél legalább három évig tartó rövidhatású ACE gátló és/vagy CCB kezelést követően hosszúhatású készítményre történt átállás. A rövidhatású antihypertensív szereket naponta 3 alkalommal, a hosszúhatású készítményeket naponta 2 alkalommal, reggel és este kapták a betegek. A hosszúhatású készítményekre történt átállás után a vesebetegség progresszióját jelző 1/kreatinin egyenesek meredeksége szignifikánsan kisebb volt, mint a rövidhatású készítmények szedése alatt. A hosszúhatású készítmények szedése után három évvel mért proteinuria mértéke is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a rövidhatású készítmények szedése idején.

e) *Oxidatív stressz és nem-enzimatisz glikáció kapcsolata IgAN-ban.* A vizsgálatba 88 IgAN-s beteget vontunk be. A szérumban AGE szintet az AGE asszociált fluoreszcencia (AGE-FL) és a CML meghatározásával mértük. Az AGE-FL mérése fluoreszcens spektrofotométerrel (Hitachi F-4500) történt 370 nm-es excitációs és 440 nm-es emissziós hullámhosszon. A CML-t ELISA módszerrel határoztuk meg. Minden mintát 3 alkalommal mértünk, a mérések átlagával számoltunk. Az oxidatív stressz méréseire a TBARS szinteket mértük fluoreszcens spektrofotométerrel 532 nm-es excitációs és 553 nm-es emissziós hullámhosszon a Jentzsch által leírt módszerrel.

A normál és csökkent vesefunkciójú betegekben szignifikánsan emelkedett TBARS szinteket észleltünk a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. Emelkedett

AGE-FL és a CML szinteket csak a csökkent vesefunkciójú IgAN-s betegekben észleltünk.

Az AGE szinteket és az oxidatív stressz paramétereit a betegek szénhidrát anyagcserezavara csak kismértékben befolyásolta. Az IgAN-s betegek károsodott glukózananyagcseréjű csoportjában (n=21) az AGE-FL és a CML szintek csak a csökkent vesefunkciójú betegekben voltak magasabbak, ha a kontrollcsoportéhoz hasonlítottuk őket. Azonban a kóros cukoranyagcseréjű IgAN-s betegekben a plazma TBARS szintje szignifikánsan magasabb volt mind a normális, mind a kóros vesefunkciójú betegek esetén, ha a kontrollcsoportéhoz hasonlítottuk őket. Hasonló módon, a normál cukoranyagcseréjű IgAN-s betegekben (n=67) az AGE-FL és a CML szintek csak a csökkent vesefunkciójú betegek esetén voltak magasabbak a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. A normális glukózananyagcseréjű IgAN-s betegekben a TBARS szintek magasabbak voltak mind a normális, mind a kóros vesefunkciójú IgAN-s betegekben.

Minden vizsgált IgA NP-s beteget tekintve (n=88), életkorra való korrigációt követően szignifikáns korrelációt találtunk a kreatininclearance és az AGE-FL és CMLszintek között.

f) *Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és a vesebetegség progressziójának kapcsolata IgAN-ban.* Csak a minimum 6 glomerulust tartalmazó biopsiás eseteket vizsgáltuk. Ezeknek a kritériumoknak a klinikánkon 1975-2000 között végzett vesebiopsiákból 128 felelt meg. Hisztomorfológiai feldolgozásra a WHO klasszifikációt alkalmaztuk. A hisztomorfometriai vizsgálatokat a tubulointerstitialis index esetén Risdon, a glomerularis index esetén Kusumoto, a vascularis index esetén Bader leírása szerint végeztük. A végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időre csak a tubulointerstitialis indexnek volt szignifikáns hatása.

g) *A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója.* 163 IgAN-s beteget vontunk be a vizsgálatba. A kontrollvizsgálatok során rögzített klinikai paraméterek (vérnyomás, szérumban

triglicerid, HDL, koleszterin, LDL-koleszterin, húgysav, éhgyomri vércukor, szérumkreatinin, kreatinin-clearance) mellett meghatároztuk a vesebiopsia idején a metabolikus szindróma komponenseinek a számát. A diagnózis időpontjában a betegek 30,7%-nak volt metabolikus szindrómája. Különösen fontos ez annak a tükrében, hogy a betegség diagnózisa-kor az átlagéletkoruk még csak $33,4 \pm 10,2$ év volt. Fontos kiemelni, hogy a betegek 68,1%-a a metabolikus szindróma komponensei közül már legalább 2-vel rendelkezett a diagnózis idején. A 2-4 metabolikus szindróma komponenssel rendelkező betegek esetén a vesefunkció kezdődő beszűküléséig és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt idő szignifikánsan rövidebb volt, mint a 0-1 végponttal rendelkező betegek esetén.

MEGBESZÉLÉS

A KLINIKÁNKON GONDOZOTT IgA-N-S BETEGEK EPIDEMIOLÓGIAI ADATAI

Ismert, hogy az IgAN főleg fiatal életkorban jelentkezik. A vesebiopsia idején a klinikánkon észlelt IgAN-s betegek 2/3-a 40 év alatti volt, és csupán a betegek 3,13%-a volt 60 éves, vagy idősebb a diagnózis idején. Betegeink több, mint felét (53,3%) legalább 5 évig gondoztuk, és gondoljuk ma is, az összes IgAN-s beteg negyede (24,4%) pedig már legalább 15 éve jár klinikánkra ellenőrzésre.

A betegségre jellemző a microscopos, valamint infekciókat követően legfeljebb 1-2 nappal macroscopos haematuria jelentkezése, amelyet beteganyagunkban mi is észleltünk az irodalmihoz hasonló gyakorisággal.

Jelentős proteinuria nem jellemző a betegek többségére, mi is csupán a betegink 7,6%-nál észleltünk jelentős, nephrotikus mértékű proteinuriát az első jelentkezéskor. A betegek közel fele (41,4%) már az első jelentkezéskor hypertóniás volt, ami fiatal életkorukat is figyelembe véve igen jelentős arány.

AZ IgA-N PROGRESSZIÓJÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA

a) *A visszatérő húgyúti infekciók.* A legalább 3 évig, retrospektív módon követett betegek 25%-ban észleltünk a követési idő alatt legalább 1 alkalommal húgyúti infekciót, melyet főleg Gramm-negatív bélbaktériumok okoztak. *A húgyúti infekciós IgAN-s csoportban nem volt rosszabb a vesebetegség prognózisa, mint az infekción át nem esett csoportban.* Ennek magyarázata az lehet, hogy a korán elkezdett specifikus terápia (célzott antibiotikus kezelés legalább 7-10 napig, de ismétlődő infekciók esetén fenntartó adagban hónapokig) kivédte az infekciók krónikussá válását, ami krónikusan károsíthatta volna a tubulointerstitiumot. Bár a két csoport között szignifikáns különbség nem volt, érdemes megemlíteni, hogy a várttal ellentétben a szignifikáns bakteriuriás betegcsoportban a követési idő alatt a kreatinin-clearance csökkenése még lassúbb is volt, mint a húgyúti infekción át nem esett betegekben. Mindez ismét felveti azt a régi gondolatot, hogy az IgAN-t okozó immuncomplexeket alkotó antigének egy része antibiotikumokkal kezelhető infekciókból származik és a krónikus antibiotikum kezelés az antigén kínálatot és így az immunkomplexek keletkezését is csökkentheti.

b) *Tonsillectomia.* A tonsillectomián átesett betegekben észlelt, a kontrollcsoporthoz viszonyítva kedvezőbb vesetűlés klinikailag jelentősnek mondható, azonban a különbség egyik végpont esetén sem bizonyult szignifikánsnak. Cox regresszióanalízissel azonban a tonsillectomia kedvező hatású a vesefunkció kezdődő beszűküléséig eltelt időre. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan jelen munkánkkal nem tudtuk igazolni a tonsillectomia kedvező hatását az IgA-nephropathia hosszú távú kimenetére. Nagyobb esetszámú, hosszabb követési idejű vizsgálatok szükségesek a kérdés további vizsgálatára.

c) *A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója.* Vizsgálataink alapján a normotóniás IgAN-s betegekben a dipper jelenség az egészséges normotóniásokban megfigyelt arány-

hoz hasonló, szemben a hypertóniás IgAN-s betegekkel, akik döntő többsége (93%) már már a non-dipperekhez tartozik.

A „fehérvérköpeny”-hypertoniát normotenziós betegeink 18%-ánál mi is észleltük, amely arány hasonló az esszenciális hypertoniában leírt „fehérvérköpeny” effectus előfordulási arányához. Továbbá a „fehérvérköpeny”-effectust a kezelt hypertóniás betegeink 20%-ánál is észleltük. Erre azért fontos a figyelmet felhívni, mert amennyiben elhanyagoljuk ennek a „fehérvérköpeny” hypertóniának a jelentőségét, fennáll annak a veszélye, hogy egyébként normotenziós betegeket antihypertensív kezelésben részesítünk, vagy a kezelt hypertóniás betegek antihypertensív szereinek szükséges dózisát túlbecsüljük. A vérnyomás túlzott csökkentése, a hypotónia a glomerulusok filtrációs nyomásának csökkentésén keresztül elvileg a vesefunkció romlásának ütemét is gyorsíthatja. A hypertonia tudata sem mellékes pszichés tényező, továbbá a feleslegesen alkalmazott gyógyszerek ára sem.

A normotóniás és a kezelt hypertóniás IgAN-s betegeknek hasonló nap-pali vérnyomásátlagai voltak, azonban a normotóniásokban észlelt éjszakai vérnyomáscsökkenés a kezelt hypertóniásokban már nem volt megfigyelhető. Ez részben magyarázhatja a kezelt hypertóniás betegek vesefunkciójának gyorsabb romlását. A korai, hatékony antihypertensív terápia, a vérnyomás napszaki ritmusának visszaállítása a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását késleltetheti.

c) *Az eltérő hatásmechanizmusú és hatástartamú antihypertensív készítmények és az IgA nephropathia progressziója.* A rövid és hosszútartású szereknek a vesebetegség progressziójára való hatását ugyanazon IgAN-s betegekben még nem vizsgálták.

A hosszabb hatású (naponta max. 2x adagolandó) vérnyomáscsökkentők nemcsak a betegek compliancának növekedésével, hanem tartósabb, egyenletesebb hatásuk révén is hatékonyabbnak bizonyultak, mint a napjában 3-4-szer adagolandó rövid hatású készítmények.

A hosszú hatású készítmények szedése alatt mind a proteinuria, mind a vesebetegség progressziója szignifikánsan csökkent. Feltételezhető, hogy a vesebetegség progressziójának csökkenése részben a proteinuria csökkenésének tulajdonítható.

d) *Oxidatív stressz és nem-enzimatis glikáció kapcsolata IgAN-ban.* Az oxidatív stressz számos biológiai markerét használva több munkacsoport igazolta, hogy az uraemia fokozott oxidatív stresszel járó állapot. A szabadgyökök keletkezése és eliminálása közötti egyensúly felborulása szövetek, szervek károsodásával járhat. Az oxidatív stressz és a nem enzimatis glikáció mértékére vonatkozó adat ugyanakkor vizsgálataink idején még nem volt ismert nem uraemiás, IgAN-s betegekben.

Jelen vizsgálatunkban a nem enzimatis glikációt jelző AGE-FL és a CML szintek nem voltak magasabbak a normál vesefunkciójú IgAN-s betegekben és nem volt kapcsolat a cukoranyagcsere és az AGE-FL és CML szintek között sem. Ugyanakkor az AGE-FL és CML szintek szignifikánsan magasabbak voltak a csökkent vesefunkciójú, mint a normál vesefunkciójú IgAN-s betegekben, vagy a kontroll csoportban. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy főleg a csökkent vesefunkció a felelős a magasabb AGE-FL és CML szintekért IgAN-ban.

Eredményeink nem specifikusak IgAN-ra, mivel emelkedett oxidatív stresszt más glomerulopathiák kezdeti stádiumában is leírtak, továbbá saját, jelenlegi és korábbi vizsgálataink alapján a csökkent vesefunkció esetén észlelt emelkedett szérums AGE szintek függetlenek az adott vesebetegség természetétől.

e) *Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és a vesebetegség progressziójának kapcsolata IgAN-ban.* Eredményeink alapján – az irodalom-

ban megfigyeltekhez hasonlóan – a vesebetegség végső progressziójában, a veseelégtelenség kialakulásában a tubulointerstitiumnak van meghatározó szerepe.

f) *A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója.* A kórkép jelentőségét részben a gyakorisága, részben a hatására létrejövő oxidatív stressz, a társuló fokozott atherosclerosis és az ez által okozott célszervkárosodások adják. A metabolikus szindróma alkotói önmagukban is független cardiovascularis rizikófaktorok. Sikeres kezelésének alapvető feltétele a korai felismerése. A metabolikus szindrómát sokan egy jéghegyhez hasonlítják, ahol a metabolikus szindróma komponensei, a jéghegy csúcsai, melyek a terápiás beavatkozás egy-egy pillérét képezik.

A betegeknek a diagnózisnál észlelt alacsony átlagéletkorát és a metabolikus szindrómának a betegek körében az idő előrehaladtával fokozódó előfordulását is figyelembe véve a metabolikus szindróma jelentős mértékben hozzájárulhat a vesefunkció romlásához és a fokozott cardiovascularis morbiditáshoz, mortalitáshoz, mely vizsgálataink alapján is igazolható volt. Ez a kedvezőtlen hatás nem csupán a metabolikus szindróma megléte esetén, hanem már 2 komponenssel rendelkező betegek esetén is megfigyelhető.

TÉZISEK, ÚJ EREDMÉNYEK

1. Munkánk az első nagy beteganyag adatbázisán alapuló hazai felmérés az IgAN előfordulásáról, klinikai jellegzetességeiről.
2. Az IgAN-s betegekben visszatérő húgyúti infekciókat észleltünk, melyek korai felismerése és kezelése is magyarázhatja azt a tényt, hogy ezen betegeknek nem rosszabb a prognózisa.
3. A gyakori felső légúti infekciók miatt végzett tonsillektomia a beteg-

ség hosszú távú kimenetelére nincs hatással.

4. A hypertonia korai felismerése és megfelelő kezelése döntő fontosságú a progresszió csökkentésében.
 - a) ABPM-mel végzett vizsgálatainkkal elsőként írtuk le, az IgAN-s betegek hypertóniájának jellemző vonásait, melyek közül a prognózis szempontjából különösen fontos a diurnális ritmus eltűnése (normo és hypertóniás betegekben egyaránt) és a fehérköpeny hypertonia megjelenése.
 - b) Elsőként igazoltuk IgAN-ban hogy a rövid hatású antihypertensív szerekről hosszú hatású szerekre való áttérés egyenletesebb vérnyomáscsökkentő hatással egyidőben csökkenti a betegség progresszióját is.
5. Elsőként igazoltuk, megelőző vizsgálatainkat kiegészítve, hogy fokozott oxidatív stressz már normofunkciós IgAN-s betegekben fellép, a glikációs végtermékek szintje azonban csak a vesefunkció csökkenésével párhuzamosan kezd emelkedni. A betegek LDL-jének magasabb alfa-tocopherol-tartalma azonban, a vesefunkciótól függetlenül, emeli az LDL oxidatív rezisztenciáját.
6. Régebbi vizsgálataink kiegészítésére részletesebben elemeztük különböző morfológiai módszerekkel a vesebiopsziákban észlelhető glomerularis, tubulointerstitialis és vascularis elváltozásokat. Újabb vizsgálataink is igazolták a tubulointerstitialis károsodások szerepét az IgAN hosszú távú prognózisában.
7. A betegek 30%-ban már az IgAN diagnózisának felállításakor, további betegekben a lefolyás során alakul ki metabolikus szindróma, mely egyértelműen rossz prognózissal társul.

A PhD-ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

Közlemények

- I. **Vas T**, Wagner Z, Jenei V, Varga Zs, Kovács T, Wittmann I, Schinzel R, Balla Gy, Balla J, Heidland A, Nagy J: Oxidative stress and non-enzymatic glycation in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2005, 64 (5), 343-351.
- II. Wagner Z, Molnár GA, Mazák I, **Vas T**, Wagner L, Tamaskó M, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Az előrehaladott glikációs végtermékeke akumulációja krónikus vesebetegségekben – a vesefunkció romlás, mint az atherosclerosis rizikófaktor. *Metabolizmus*, 2004, 4, 166-169.
- III. Wittmann I, Wagner Z, Mazák I, Póto L, Wagner L, Kovács T, **Vas T**, Molnár GA, Nagy J: A vesefunkció határozza meg az öregedést? *Hypertonia és Nephrológia*. 2002, 6, 222-227.
- IV. **Vas T**, Wagner Z, Kovács T, Wittmann I, Schinzel R, Heidland A, Kientsch-Engel R, Nagy J: Nem enzimatis glikáció és oxidatív stress IgA-nephropathiában. *Hypertonia és Nephrológia*. 2002, 6, 273-277.
- V. Nagy J, Kovács T, **Vas T**, Wittmann I: Az IgA nephropathiás betegek kezelési lehetőségei. *Hypertonia és Nephrológia*. 2001, 5 (1), 3-8.
- VI. **Vas T**, Kovács T, Szelestei T, Csiky B, Nagy J: A rövid és a hosszúhatású antihypertensiv szerek renoprotectiv hatásának összehasonlító vizsgálata IgA nephropathiás betegekben. *Orv Hetil* 1999, 140(36), 1991-1995.
- VII. Csiky B, Kovács T, Wagner L, **T. Vas**, Nagy J: Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 86-90. IF: 1,752
- VIII. **Vas T**, Kovács T, Kocsis B, Nagy J: A visszatérő szignifikáns bakteriúriák és az IgA nephropathia progressziója. *Orv Hetil* 1998, 139 (7), 349-352.

EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

Könyvfejezet

1. Nagy J, Vas T, Wagner L: „Minimal change” nephrosis syndroma és focalis segmentalis glomerulosclerosis. In: Rosivall László, Kiss István (ed.): *Nephrológia – Elmélet és klinikum, dialysis, transplantatio*. Budapest, Medintel, 2003, 519-528.

Közlemények

2. Kovács T, Harris S, Vas T, Seres I, Short C.D, Wittmann I, Paragh G, Mackness M.I, Mackness B, Durrington P.N, Nagy J, Brenchley P.E.C: Paraoxonase gene polymorphism and serum activity in progressive IgA nephropathy. *J Nephrol* 2006, 19, 732-738.
3. Wagner Z, Degrell P, Mazák I, Vas T, Molnár G, Wagner L, Laczy B, Tamaskó M, Nagy J, Wittmann I: A metilglükoxál sejtkárosító hatásának vizsgálata izolált vörösvértestekben - a glomerularis típusú vörösvérsejtek képződésének modellje. *Hypertonia és Nephrológia* 2005, 9, 24-29.
4. Szőnyi L, Dobos M, Vársárhelyi B, Hénonger E, Vas T, Nagy J, Kovács T: Prevalence of α 1-antitrypsin phenotypes in patients with IgA nephropathy. *Clin. Nephrol*. 2004. 62 (6): 418-422.
5. Kovács T, Vas T, Késői I, Nagy J: Újabb adatok az IgA-nephropathia pathogenesiséhez. *Hypertonia és Nephrológia*, 2004, 8 (3-4), 157-161.
6. Wagner Z, Molnár G, Mazák I, Vas T, Wagner L, Tamaskó M, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: A nem-enzimatis glikáció aterogén hatásának mechanizmusa diabetes mellitusban és veseelégtelenségben. *Metabolizmus* 2004, 3, 130-134.
7. Wittmann I, Molnár G, Wagner Z, Vas T, Wagner L, Meleg B, Laczy B, Nagy J: Is ACE gene insertion/deletion polymorphism one of the common determinants of the carbohydrate metabolism and hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetologia*. 2003, 46 (S2), 139-140.
8. Wagner Z, Degrell P, Vas T, Wagner L, Mazák I, Molnár G.A, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Glomerularis haematuriára jellemző vörösvértest-morfológia kialakulása in vitro karbonil-stressz hatására Magyar Belorvosi Archivum Supplement 2003, S2, 119
9. Degrell P, Grama L, Kovács T, Vas T, Kellermayer M.S.Z, Wittmann I, Nagy J: A fibrinogén-fibrin pontos lokalizálása lézer pásztázó konfokális mikroszkóppal IgA nephropathiában és más vesebetegségekben *Hypertonia és Nephrológia* 2003.7 (S3), 66.
10. Wagner Z, Degrell P, Vas T, Wagner L, Mazák I, Molnár G. A, Laczy B, Nagy J, Wittmann I: Carbonyl stress in vitro induces dysmorphic red blood cell formation seen in glomerular haematuria. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003, 18 (S4), 640-644.
11. Mazák I, Wittmann I, Wagner L, Wagner Z, Degrell P, Vas T, Molnár GA, Nagy J: Cigarette smoke and its formaldehyde component inhibit bradykinin-induced calcium increase in pig aortic endothelial cells. *Endothelium* 2002, 9, 103-108. IF: 1,512
12. Wagner L, Wittmann I, Kovács T, Wagner Z, Mazák I, Vas T, Csiky B, Molnár G, Nagy J: Az L-arginin anyagcsere lehetséges útvonalai. *Hypertonia és Nephrológia*, 2002, 6 (2), 104-112.
13. Wagner L, Wittmann I, Kovács T, Wagner Z, Mazák I, Vas T, Csiky B, Molnár G, Nagy J: Az L-arginin adásának és megszorításának hatása egészséges és beteg vesére. *Hypertonia és Nephrológia*, 2002, 6 (2), 113-120.
14. Wittmann I, Mazák I, Póto L, Wagner Z, Wagner L, Vas T, Kovács T, Belágyi J, Nagy J: Role of the iron in the interaction of red blood cells with methylglyoxal. Modification of L-arginine by methylglyoxal is catalysed by iron redox cycling. *Chem Biol Interact* 2001, 138, 171-187. IF: 1,706
15. Kovács T, Vas T, Wagner L, Schmelcz M, Kocsis B, Nagy J: The effect of smoking on urinary NOx and cGMP excretion in IgA nephropathy and in health. *Contrib Nephrol* 2000, 130, 124-129. IF: 1,707
16. Szelestei T, Bähring S, Kovács T, Vas T, Salamon Cs, Busjahn A, Luft F.C, Nagy J: Association of a α -globin polymorphism with rate of progression in patients with IgA nephropathy. *Am J Kid Dis*, 2000, 36, 468-473. IF: 3,646
17. Kovács T, Wagner L, Vas T, Schmelcz M, Kocsis B, Nagy J: A nitrogén monoxid, endothelin és a vérnyomás kapcsolata IgA nephropathiás betegekben. *Magy Belorv Arch* 1998, 51, 9-16.
18. Késői I, Sági B, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA-nephropathiában – a metabolikus paraméterek szerepe. *Hypertonia és Nephrológia* 2007, 11 (2), 77-84.

Előadás, poszter

Elsőszerzős, angol nyelvű: 7 db, elsőszerzős, magyar nyelvű: 16 db, társszerzős, angol nyelvű: 28 db, társszerzős, magyar nyelvű: 34 db.

A MAGYAR NEPHROLOGIAI TÁRSASÁG 2008-BAN MEGHIRDETETT PÁLYÁZATAI

A Magyar Nephrologiai Társaság (MANET) az alábbi négy területen teszi közzé pályázati felhívását:

- I. Tudományos közlemények (alapkutatás és klinikai kutatás) díjazása
- II. Klinikummal kapcsolatos továbbképző közlemények díjazása
- III. A kutatásfejlesztés hazai támogatása
- IV. Külföldi kongresszusi részvétel támogatása

I. A Magyar Nephrologiai Társaság két tudományos díjat hirdet meg, mely pályázat útján nyerhető el.

A díjak megnevezése:

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj (alapkutatás)”

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj (klinikai kutatás)”

Az egyik díjjal nívós klinikai kutatást kívánunk méltányolni, míg a másik az alapkutatás területén született alkotást jutalmaz.

A tudományos közlemény megjelenésének időpontja:

2007. január 01. - 2007. december. 31.

A pályázatok beküldési határideje:

2008. április 30.

A pályázatok elbírálásának határideje:

2008. május 31.

A díj odaítéléséről a Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát mérlegelve a MANET vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Nephrologiai Társaság 2008. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl díjanként maximum 100 000 Ft. Amennyiben a vezetőség egy-egy díjra (alapkutatás, klinikai kutatás) több nyertest hirdet ki az elnyerhető összeg ennek arányában csökken.

A pályázatok – a tudományos közlemények eredeti példányaival és ha elérhető pdf file formában – az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága

Dr. Varga Zsuzsa, Tudományos Bizottság Titkára

vargazs@internal.med.unideb.hu

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Nephrologiai Tanszék

4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:

Dr. Balla József: balla@internal.med.unideb.hu

Dr. Varga Zsuzsa: vargazs@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: „MANET Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Tudományos Közleménye Díj”

Kérjük jelölje meg, hogy klinikai vagy elméleti témakörben kívánja pályázatát benyújtani

II. A Magyar Nephrologiai Társaság klinikai díjat hirdet meg, amely pályázat útján nyerhető el.

A díj neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye Díj”

E díj odaítélésével a Magyar Nephrologiai Társaság a betegellátást közvetlenül segítő, színvonalas nephrologiai témájú továbbképző (összefoglaló) közlemények és monográfiák jelentőségét kívánja elismerni és a cikkek szerzőinek munkáját méltányolni.

A közlemény/monográfia megjelenésének időpontja: **2007. január 1- 2007. december 31.**

A pályázatok beküldési határideje: **2008. április 30.**

A pályázat elbírálásának határideje: **2008. május 31.**

A díj odaítéléséről az Oktatási Bizottság javaslata alapján a Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Nephrologiai Társaság 2008. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi elismerésen túl maximum 100 000 Ft. Amennyiben a vezetőség e díjra több nyertest hirdet ki az elnyerhető összeg ennek arányában csökken.

A pályázat – a közlemény eredeti példánya és pdf formátum – az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Oktatási Bizottsága

Dr. Kárpáti István, Oktatási Bizottság vezetője

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Nephrologiai Tanszék

4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:

Dr. Kárpáti István: karpati@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: „MANET Az Év Legkiemelkedőbb Nephrologiai Továbbképző Közleménye Díj”

III. A Magyar Nephrologiai Társaság „Kutatásfejlesztési Pályázata”

A pályázat a magyar nephrologiai kutatások támogatását célozza és segíti a Magyarországon kialakult nephrologiai kutató centrumok kutatási aktivitását.

A pályázat feltételei:

A pályázó, illetve PhD-hallgatók esetén a témavezető legalább öt éve tagja a MANET-nek, két oldalt nem meghaladó tudományos munkaterv. Bemutatandó a jelenleg folyamatban levő tudományos támogatások, grantok típusa és összege, az idegen nyelvű közlemények listája.

A pályázat elbírálási feltétele:

Az intézetvezető igazolása, illetve PhD-hallgatók esetén a témavezető véleményezése, hogy kivitelezhetőnek látja a pályázatban kifejtett kutatási tervet.

A pályázattal elnyerhető összeg: maximum 500 ezer forint.

Egy évben hat főnél több MANET kutatási támogatás nem adható ki.

A pályázat beadásának határideje: **2008. április 15.**

A pályázat elbírálásának határideje: **2008. május 31.**

Az elnyert kutatási támogatást igazoló okmány a 2008. évi MANET Nagygyűlésen kerül átadásra.

A pályázati űrlap a következő email címen igényelhető:

Dr. Varga Zsuzsa Tudományos Bizottság titkára: vargazs@internal.med.unideb.hu

A tudományos pályázat az alábbi címre nyújtható be:

Magyar Nephrologiai Társaság Tudományos Bizottsága

Dr. Varga Zsuzsa, Tudományos Bizottság Titkára

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Nephrologiai Tanszék

4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk:

Dr. Balla József: balla@internal.med.unideb.hu

Dr. Varga Zsuzsa: vargazs@internal.med.unideb.hu

Borítékra kérjük ráírni: „MANET Kutatásfejlesztési Pályázat”

IV. A Magyar Nephrologiai Társaság pályázati felhívása külföldi kongresszusi részvétel támogatására 2008-ban

A Magyar Nephrologiai Társaság (MANET) vezetősége elsősorban azon tagjainak a kongresszusi részvételét kívánja támogatni, akik Magyarországon dolgoznak és az itt végzett tudományos munkájukat kívánják nemzetközi kongresszuson bemutatni előadás vagy poster prezentálásával.

A MANET csak utólag – a Társaság nevére és címére kiállított számla ellenében – a részvételi költségek egy részét (szállás, utazás, részvételi díj) tudja megtéríteni azoknak, akik az alábbi pályázati feltételeknek megfelelnek.

Pályázati feltételek:

Támogatásban csak az részesülhet, aki legalább egy éve rendes tagja a Magyar Nephrologiai Társaságnak és nemzetközi kongresszuson elfogadott előadása vagy poszttere van. Több szerző esetén egy prezentációval csak egy támogatás pályázható meg.

A Magyar Nephrologiai Társaság elsősorban a legrangosabb nemzetközi nephrologiai konferencián való részvételt támogatja. Ezek az ISN, az ESPN, az IPNA, az EDTA, az ASN valamint a Duna szimpózium. Az anyagi lehetőségektől függően a társaság más kongresszuson nephrologiai témában tartott előadást egyedi elbírálás alapján támogathat.

A vezetőség egy tagnak évente csak egy alkalommal, a benyújtott számla értékéig, de legfeljebb 100 000 (azaz százezer) Ft támogatást ítélhet meg.

A kongresszusokon történő részvétel támogatására rendelkezésre álló keretet a MANET az éves költségvetésben határozza meg. Pályázni folyamatosan lehet. A vezetőség a pályázatokat a beérkezés sorrendjében a soron következő vezetőségi ülésen bírálja el.

A támogatás elnyerésére az alábbi címre írásban benyújtott kérelemmel lehet pályázni, melynek tartalmaznia kell az elfogadott absztrakt másolatát és az elfogadás kongresszusi visszaigazolását. A pályázat beérkezéséről és a vezetőség határozatáról a pályázó az általa megadott e-mail címre kap értesítést.

A támogatás kifizetését az eredeti számla beérkezését követően a könyvelő utalja át a pályázónak. A támogatás zavartalan kifizetése érdekében, a szabályos számla nélkülözhetetlen. A MANET titkára a pályázat elbírálásával egyidejűleg tájékoztatást ad a számlázással és a kifizetéssel kapcsolatos teendőkről.

Beküldési cím:

Dr. Szabó András, Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika,
1083 Budapest, Bókay János u. 53.
(e-mail: szaband@gyer1.sote.hu Tel: 06 20 8258248)

Dr. Túri Sándor
egyetemi tanár
MANET elnöke

Dr. Balla József
egyetemi tanár
MANET alnöke
Tudományos Bizottság vezetője

Dr. Kárpáti István
egyetemi docens
MANET főtitkára
Oktatási Bizottság vezetője

A Magyar Vese-Alapítvány „Nephrologiáért” című díjának

alapító okirata

A Magyar Vese-Alapítvány 1990-ben létrehozta az Ezüst Plakett díját. A Melocco Miklós tervezte, ezüstből személyre szólóan öntött plakett mezei zsurlófüvet (diureticum) morzsoló, finoman tartó két női kezét ábrázol márvány talapzatra állítva. Ezzel az Alapítvány azokat a külföldi és hazai személyeket, illetve intézményeket tünteti ki, akik/amelyek valóban sokat tettek, illetve tesznek a magyar vesegyógyászatért.



1. ábra. Az Ezüst Plakett elől- és hátulnézetből (átmérő: 15 cm, vastagság: 0,7 cm, anyaga: ezüst), illetve az eddig díjazottak névsora.

2000-ben ezen alkotásnak kicsinyített érme formájával az Alapítvány létrehozta a Hársing- és Taraba-díjakat, melyekkel a hazai fiatal (45 év alatti), eredményes elméleti kutató és klinikai nephrologusokat jutalmazza.



2. ábra. Hársing és Taraba díjak címlapja (átmérő: 6 cm, vastagság: 0,6 cm, anyaga: ezüst), illetve a díjazottak névsora. A díj 100 eFt jutalommal jár.

A Magyar Vese-Alapítvány - létrejöttének 20. évfordulója alkalmával nephrologiai intézmények munkájának elismerésére ez évben meghirdette a „Kiválósági Központ - Magyar Vese-Alapítvány” címet.



3. ábra. A „Kiválósági Központ - Magyar Vese-Alapítvány” cím (sárgaréz tábla 25x40 cm). Első alkalommal a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikájának Nephrologiai Csoportja nyerte el pályázat útján.

Az Alapítvány a mai napon elismerési palettájának bővítésére, teljessé tételére - a „Nephrologiáért” díj alapítását határozta el, hogy ezzel tüntethesse ki azokat a 45 évesnél idősebb magyar szakembereket, akik életük folyamán sokat és eredményesen dolgoztak a nephrologiáért. Ezért az Alapítvány felkérte Kő Pál Kossuth díjas szobrászt, hogy „életfa” címmel alkosson kisplasztikát, kissozobrot vagy plakettet, mely kifejezi az eredményes, cselekvő élet közhasznát, örömét, nagyszerűségét és szépségével megörvendeztetheti a megjutalmazottat, illetve mindazokat, akik látják.

Az Alapítvány elnökének javaslata alapján a kuratórium jóváhagyásával évente kiadandó díj(ak) átadására 2008-ban kerül először sor. Az átadás helye, illetve ideje lehetőleg legyen valamilyen országos jelentőségű nephrologiai eseményhez kötve.

Budapest, 2007. szeptember

Dr. Rosivall László
az Alapítvány alapító elnöke

A Magyar Vese-Alapítvány 2008-ban meghirdetett pályázata

1. Pályázati kiírás a Magyar Vese-Alapítvány Hársing László és Taraba István díjára

A Magyar Vese-Alapítvány 1999-ben két tudományos díjat alapított nephrologiával foglalkozó fiatal szakemberek számára: a Hársing László díjat elméleti, a Taraba István díjat klinikai nephrologiai oktató, kutató vagy betegellátó tevékenység elismerésére.

Az Alapítvány ezennel kilencedik alkalommal hirdet nyilvános pályázatot a két díj elnyerésére. Pályázatot nyújthat be minden hazai szakember, akinek nephrologiai aktivitása kiemelkedő és beadáskor a pályázó 45 éves kornál fiatalabb. A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó életrajzát és részletes leírását annak, hogy milyen tevékenységgel járult hozzá a vesegyógyászat fejlődéséhez. Ez lehet önálló tudományos eredmény, új módszer leírása vagy bevezetése, intézmény létrehozása és így tovább.

A pályázatot három példányban az Alapítvány elnökének kell megküldeni **2008. május 31-ig.** (H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.). A pályázat elbírálásának határideje: **2008. június 30.**

Az emlékérem, illetve az azzal járó 100 000 Ft pénzjutalom átadására a Magyar Nephrologia Társaság 2008. évi őszi Nagygyűlésén kerül sor.

Átadáskor a jutalmazottak rövid előadás formájában összefoglalják eredményeiket és megemlékeznek a díj névadójáról.

Prof. Dr. Rosivall László
A Magyar Vese-Alapítvány elnöke

2. A Magyar Vese-Alapítvány pályázatot hirdet a „Center of Excellence” Hungarian Kidney Foundation/ „Kiválósági Központ” Magyar Vese-Alapítvány cím elnyerésére

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával a fenti cím/elismerés alapítására határozta el magát az alábbiak szerint:

1. A nephrologia vagy valamely határterületének nemzetközi szinten is kiemelkedő aktivitású egységei (kutató-, és/vagy betegellátó-, és/vagy oktató intézmény, csoport, stb.) pályázhatnak a fenti címre.
2. A sikeres pályázat feltétele, hogy az adott szakterületen dolgozók együttesében legalább egy vezető beosztású, nemzetközileg ismert és elismert, tudományos fokozattal, tevékenységgel és publikációval rendelkező szaktekintély aktívan részt vegyen.
3. A pályázónak rendelkeznie kell az adott szakterület műveléséhez szükséges nemzetközi szintű infrastruktúrával. A műszereken és egyéb berendezéseken túlmenően ehhez hozzátartoznak a modern informatikai eszközök, illetve a nemzetközi és a hazai folyóiratokkal és könyvekkel rendelkező könyvtár is.
4. A „Center of Excellence”-nek, „Kiválósági Központ”-nak élen kell járnia a szakterületi utánpótlás nevelésében, a graduális és a postgraduális képzésben is.
5. A pályázó vállalja, hogy aktivitásáról, eredményeiről minden évben a szakterület művelői számára könnyen hozzáférhető formában írásban vagy szóban nyilvánosan beszámol.

A címre pályázni lehet minden évben április 15-ig a Magyar Vese-Alapítvány elnökéhez címzett és a titkárságra küldött a fentieket bizonyító adatokkal. A pályázat eredményességéről és annak kihirdetési helyéről és idejéről szakértők bevonásával az Alapítvány elnöke dönt.

A nyertes pályázó jogosult a cím használatára mindaddig, amíg a fenti feltételek fennállnak. Ezek esetleges változását a pályázó köteles bejelenteni az Alapítványnak, ugyanakkor az Alapítvány időről-időre ellenőrzi a feltételek meglétét.

A cím használata mellett a nyertes pályázó egy tagot delegálhat a Magyar Vese-Alapítvány Tanácsadó Testületébe.

Prof. Dr. Rosivall László
A Magyar Vese-Alapítvány elnöke

XIII. Debreceni Nephrologiai Napok

országos továbbképző tanfolyam

2008. május 28-31.

www.nephrologia.com

első értesítés

A Debreceni Nephrologiai Napok (DNN) az idén is színes szakmai programot kínál a résztvevőknek a klasszikus klinikai nephrologiai témákon túl a hypertonologia, diabetologia, lipidologia, cardiologia, angiologia, hematologia, táplálkozástudomány, endocrinologia és transplantologia nephrologiai határterületi kérdéseiről. A részletes szakmai program legkésőbb február végéig megtekinthető lesz a kongresszus honlapján.

Akkreditáció:

Orvosoknak: 50 kreditpont

PhD-hallgatóknak: 0,8 kreditpont

Egészségügyi szakdolgozóknak: akkreditációra előterjesztve

Ajánlott: belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus, hypertonologus, diabetologus, aneszteziológus, családorvos, rezidens kollégák és PhD-képzésben résztvevők számára.

A konferencia és a kiállítás ideje, helye:

2008. május 28-31. Debreceni Egyetem OEC Elméleti Tömb

A tanfolyam díja:

2008. április 30-ig történő jelentkezéssel és befizetéssel:

Orvosoknak és kísérőknek:	15.000,-Ft + 20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 27):	17.000,-Ft + 20% Áfa
A kongresszus idején (május 28-31):	20.000,-Ft + 20% Áfa
Nővéreknek:	10.500,-Ft + 20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 27):	12.000,-Ft + 20% Áfa
A kongresszus idején (május 28-31):	15.000,-Ft + 20% Áfa

Jelentkezési lehetőségek (március 1-től):

A kongresszus honlapján (www.nephrologia.com)

- On-line regisztrálás
- Letölthető regisztrációs lap kinyomtatásával és mail-ben vagy postai elküldésével

Cím: XIII. Debreceni Nephrologiai Napok
Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet
I. sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf.: 19.

Információk a hallgatóságnak és a kiállítóknak:

Dr. Kárpáti István

Tel./Fax/üzenetrögzítő: (52) 413-653

E-mail: karpati@internal.med.unideb.hu

A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG HÍREI

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAIHOZ**A Magyar Hypertonia Társaság tagjai számára pályázatot hirdet**

- A, hypertóniával kapcsolatos klinikai és elméleti tudományos kutatás,
- B, külföldi illetve belföldi kongresszusi részvétel,
- C, külföldi illetve belföldi tanulmányúti ösztöndíj,
- D, külföldi előadó meghívása,
- E, szakkönyvvásárlás,
- F, PhD képzés

maximum 1,5 millió forintos támogatására, hogy ezzel is hozzájáruljon a hazai hypertonológia fejlesztéséhez.

A pályázatok benyújtása és értékelése – a tudományos kutatási pályázatok kivételével – folyamatos. Tudományos pályázatot évente egyszer, **szeptember 15-ig** lehet benyújtani. Az elbírálás a pályázat tudományos értéke, megvalósíthatósága, hazai hypertonológia fejlesztéséhez történő hozzájárulása, valamint a pályázó szakmai háttere, hazai és nemzetközi elismertsége alapján történik. A pályázók az eredményről elektronikus levélben kapnak értesítést.

Sikeres tudományos kutatási pályázat esetén a pályázónak évenkénti írásos beszámolót és a pályázat által támogatott kutatás eredményeit közlő publikációt/kat (a köszönetnyilvánításban a Társaság említésével) kell benyújtania.

A pályázatról további információ a Magyar Hypertonia Társaság honlapján található (www.hypertension.hu).

A pályázatot elektronikus úton kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához

(*Dr. Tislér András, atisler1@t-online.hu, tisand@bell.sote.hu és rosivall@net.sote.hu).*

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TAGJAIHOZ

A Magyar Hypertonia Társaság 3 tudományos publikációs díjra hirdet pályázatot. A tudományos díjak neve:

1. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú MAGYAR NYELVŰ TUDOMÁNYOS Közleménye Díj”
2. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú ANGOL NYELVŰ KLINIKAI TUDOMÁNYOS Közleménye Díj”
3. „Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú ANGOL NYELVŰ ALAPKUTATÁSI Közleménye Díj”

Pályázati feltételek:

- a pályázó a közlemény első szerzője legyen
- a tudományos közlemény megjelenésének időpontja: 2007. 01. 01. – 2007. 12. 31.
- a pályázó magyarországi munkahelye (is) szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve
- a Társaság az angol nyelvű közlemény esetén csak impakt faktorról rendelkező lapban történt megjelenést értékeli

A pályázatok beküldési határideje: 2008. szeptember 15.

A díj odaítéléséről a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a Társaság elnöksége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100-100 ezer forint. A díj átadásakor a díjazott röviden összefoglalja publikációinak eredményeit és azok jelentőségét.

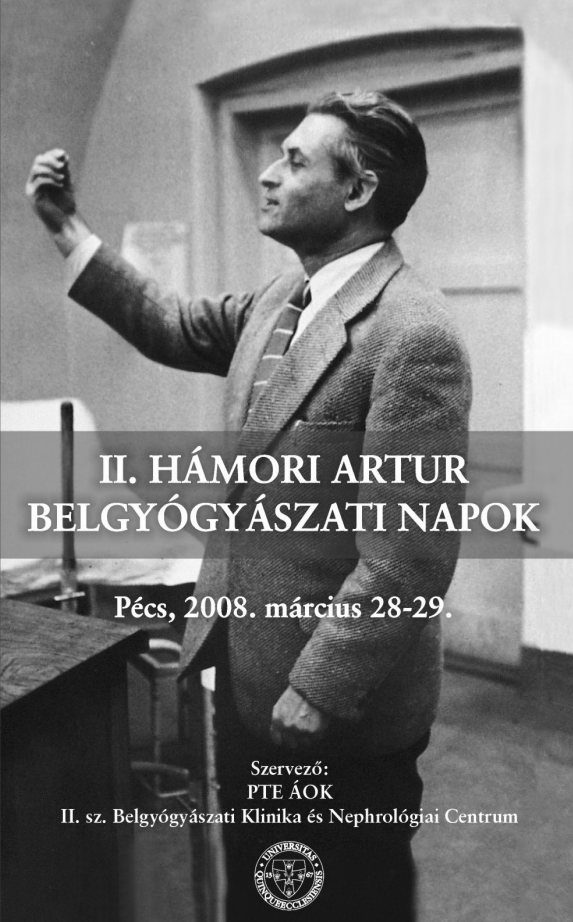
A pályázat mellékletében a publikációval a következő elektronikus címre nyújtható be:

Dr. Tislér András, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság Titkára: atisler1@t-online.hu, tisand@bell.sote.hu és rosivall@net.sote.hu

Dr. Rosivall László
a Tudományos Bizottság
ügyvezető elnöke

Dr. Préda István
a Tudományos Bizottság
elnöke

Dr. Tislér András
a Tudományos Bizottság
titkára




**II. HÁMORI ARTUR
BELGYÓGYÁSZATI NAPOK**

Pécs, 2008. március 28-29.

Szervező:
PTE ÁOK

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum



A rendezvény támogatói

Astra Zeneca Kft.
Bayer Hungária Kft.
Berlin-Chemie/A. Menarini Group
Boehringer Ingelheim Pharma
Egis Gyógyszergyár Nyrt.
GlaxoSmithKline Kft.
Lilly Hungária Kft.
MSD Magyarország Kft.
Novartis Hungária Kft.
Novo Nordisk Hungária Kft.
Pfizer Kft.
Richter Gedeon Rt.
Roche Magyarország Kft.
Sanofi-Aventis
Servier Hungária Kft.
Wörwag Pharma Kft.

2008. március 28. PÉNTEK

14.00 ÜNNEPÉLYES MEGNYITÓ

Köszöntőt mondanak: Tasnádi Péter, Pécs város polgármestere
Prof. Dr. Kovács L. Gábor OEKK elnök és rektor-helyettes
Prof. Dr. Németh Péter ÁOK dékán
Dr. Berki László: Megemlékezés Hámori Arturról
Prof. Dr. Wittmann István II. sz. Belgyógyászati Klinika igazgató

TUDOMÁNYOS PROGRAM

„State of art” előadások
Üléselnök: Prof. Dr. Kovács L. Gábor
14.30 – 15.00 Prof. Dr. Friedrich C. Luft
15.00 – 15.30 Prof. Dr. Maik Gollasch
Franz Volhard Clinic, Medical Faculty of the Charité,
Humboldt University, Berlin, Németország
15.30 – 15.40 *Technikai szünet*

SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika munkacsoportjainak tudományos előadásai

Moderátor: Prof. Dr. Wittmann Tibor
15.40 – 16.00 *Hypertonia munkacsoport:* Légrády P., Bajcsi D., Ábrahám Gy.: A cardiovascularis autonóm szabályozás és a perifériás szenoros neuropathia vizsgálata cukorbeteg és nem cukorbeteg hipertóniásokban.

16.00 – 16.20 *Diabeteses munkacsoport:* Várkonyi T., Takács R., Börcsök É., Lázár M., Lengyel Cs., Nagy I., Papós M., Kempler P., Pávics L., Wittmann T.: A szénhidrát anyagcsere paraméterei és a gyomorürülés közti összefüggések vizsgálata 1-es és 2-es típusú diabetesben.

16.20 – 16.40 Lengyel Cs., Jost N., Virág L., Orosz A., Takács R., Várkonyi T., Baczkó I., Tóth M., Nánási P., Kecskeméti V., Wittmann T., Papp Gy., Varró A.: A repolarizációs rezerv szerepe a kamrai proarritmiák kialakulásában: kísérletes adatok és klinikai perspektívák.

16.40 – 17.00 *Pancreas munkacsoport:* Ifj. Rakonczay Z., Hegyi P., Ignáth I., Alton E. W. F. W., Griesenbach U., Óvári G., Da Paula A., Varga G., Margarida Amaral, Takács Tamás, Lonovics János, Wittmann Tibor, Argent Barry E., Gray Michael A.: A cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor fokozza a bikarbonát szekréciót cisztás fibrózis hasnyálmirigy-vezeték sejtében.

17.00 – 17.20 *Endokrin munkacsoport:* Csajbók É., Valkusz Zs., Julesz J.: Különös társulások: Pajzsmirigyák a hasnyálmirigyben; pajzsmirigyák sarcoidosissal.

17.20 – 17.40 *Vastagbélbetegségek munkacsoport:* Molnár T., Szepes Z., Nagy F.: Biológiai kezelés IBD-ben.

17.40 – 18.00 *Motilitás munkacsoport:* Rosztóczy A., Szepes Z., Nagy F.: Asthma és GERD: az oesophagobronchialis reflex és a magas reflux szerepe.

2008. március 29. SZOMBAT

10.00 – 10.10 Prof. Dr. Nagy Judit – Dr. Kiss István
Táblaavatás Hypertonia Kiválósági Központ minősítésről

DIABETOLÓGIA SZEKCIÓ

Üléselnökök: Prof. Dr. Soltész Gyula – Prof. Dr. Gerő László
10.10 – 10.30 Prof. Dr. Koller Ákos: Az ADMA lehetséges szerepe az NO szintézis működésének endogén szabályozásában.
10.30 – 10.50 Prof. Dr. Soltész Gyula: Az 1-es típusú diabetes epidemiológiája.
10.50 – 11.10 Prof. Dr. Gerő László: Inzulinszintézis helye diabetesben.

Üléselnökök: Dr. Somogyi Anikó – Prof. Dr. Simon Kornél
11.10 – 11.30 Prof. Dr. Simon Kornél: Diabeteses dysmetabolizmus.
11.30 – 11.50 Dr. Somogyi Anikó: Depresszió és diabetes.
11.50 – 12.10 Prof. Dr. Wittmann István: Erektilis és endothelialis dysfunctio.

12:10 Ebédszünet

NEPHROLOGIA – HYPERTONIA SZEKCIÓ

Üléselnökök: Prof. Dr. Túri Sándor – Prof. Dr. Radó János

13.00 – 13.20 Prof. Dr. Túri Sándor: A gyermekkori hypertonia etiológiája és patogenezeise.
13.20 – 13.40 Prof. Dr. Kékes Ede: Hypertónia és kardiovascularis rizikó.
13.40 – 14.00 Prof. Dr. Radó János: A kálium-anyagcsere zavarai és a hypertónia.

Üléselnökök: Prof. Dr. Kékes Ede – Dr. Kiss István

14.00 – 14.20 Prof. Dr. Nagy Judit: A húgysav és a vese.
14.20 – 14.40 Dr. Kiss István: Renális anaemia.
14.40 – 15.00 Dr. Cziráki Attila: A koszorúér- és a vesebetegség kapcsolata.
15.00 Zárszó

A rendezvény helyszíne:
PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
földszinti előadóterme
Cím: 7624 Pécs, Pacsirta u. 1. Telefon: 72 536 050

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszíriése érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábián Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve

rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címoldallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertoniologus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatai alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelek között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév elso betűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadjunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorsszámát. A táblázatok rendelkezzenek

rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokban, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@axelero.hu

A többi közlemény (alapkutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház,
Kardiometabolikus Centrum

1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

sandor.alfoldi@gmail.com